

# VARSOJEN HYPOKSIINEN ISKEEMINEN ENKEFALOPATIA

KIRJALLISUUSKATSAUS  
SUVI PALOSAARI

Helsingin Yliopisto  
Eläinlääketieteellinen tiedekunta  
Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto  
Helsinki 2019



Tiedekunta - Fakultet - Faculty		Osasto - Avdelning – Department	
Eläinlääketieteellinen Tiedekunta		Kliinisen hevös- ja pieneläinlääketieteen osasto	
Tekijä - Författare - Author			
Suvi Palosaari			
Työn nimi - Arbetets titel - Title			
Varsojen hypoksinen iskeeminen enkefalopatia			
Oppiaine - Läroämne - Subject			
Hevosten sairaudet			
Työn laji - Arbetets art – Level	Aika - Datum - Month and year	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages	
Lisensiaatin tutkielma	04/2019	46	
Tiivistelmä - Referat – Abstract			
<p>Varsojen hypoksinen iskeeminen enkefalopatia (HIE) on vastasyntyneiden varsojen yleisin neurologinen sairaus. Taudin patofysiologia on monimuotoinen ja sitä ei ymmärretä vieläkään täydellisesti. Sairauden diagnosointimahdollisuudet ovat rajalliset, eikä täysin luotettava ante mortem-testiä ole olemassa. Diagnosointi perustuu varsan ja emän historiaan, oirekuvaan ja muiden sairauksien poissulkemiseen. Oireilu voi vaihdella vaurion vakavuudesta riippuen lievistä epänormaalista käyttäytymisestä vakaviin kouristuksiin. Hoito on tukihoitoa, joka vaihtelee riippuen sairauden vakavuudesta. Hoito koostuu mm. riittävän hapensaannin turvaamisesta, verenpaineen ylläpidosta, kouristusten estosta ja riittävän ravinnonsaannin varmistamisesta. HIE:en sairastuneiden varsojen ennuste on hyvä, jopa noin 80 % paranee tukihoitolla. Ihmisillä sairautta on tutkittu varsoja enemmän. Ihmisillä vauvojen HIE:n hoidossa käytetään mm. aivojen ja kehon ydinlämpötilan viilentämistä. Tällä hetkellä tutkimus kohdistuu antioksidanttisia, anti-inflammatorisia, antiapoptoottisia ja antioksisitotoksisia ominaisuuksia sisältäviin yhdisteisiin, joiden toivotaan vähentävän hypoksisesta iskemiasta johtuvaa aivovauriota. Kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena oli koota nykytietämys aiheesta ja tarkastella sairautta myös ihmisillä tutkittujen ja käytettyjen hoitojen kannalta.</p> <p>Hypoxic Ischemic Encephalopathy (HIE) is the most common neurological disease among foals. Pathophysiology of HIE is complex and it isn't completely understood. There are limited possibilities to diagnose the disease, and so far there is no reliable ante mortem-test available. Diagnosis is based on the anamnesis of the foal and mare, the foal's symptoms and excluding other diseases. Symptoms can vary depending on the severity of the disease from mild abnormal behaviour to severe seizures. Treatment is mostly supportive care, which varies depending on the severity of the disease. Treatment consists of making sure that the oxygen requirements are met, securing normal blood pressure, blocking seizures and taking care of nutrition of the foal. The prognosis for HIE foals is good, as many as approximately 80 % recover with supportive care. There has been more extensive research done in humans than in horses. Therapy for babies who suffer from HIE includes among other things cooling the brain and core temperature. At the moment the research concentrates on antioxidative, anti-inflammatory, antiapoptotic and anti-excitotoxic drugs. The research into these drugs is conducted in order to investigate their potential to diminish the brain damage caused by HIE. The purpose of this review is to round up the current knowledge of HIE in horses and also compare the research done and treatments used for humans.</p>			
Avainsanat - Nyckelord - Keywords			
varsa, hypoksinen iskeeminen enkefalopatia, dummy			
Säilytyspaikka - Förvaringställe - Where deposited			
HELDA – Helsingin yliopiston digitaalinen arkisto			
Työn johtaja (tiedekunnan professori tai dosentti) ja ohjaaja(t) - Instruktör och ledare - Director and Supervisor(s)			
ELT Anna Mykkänen, DOS Marja Raekallio			

## Sisällys

<b>1 JOHDANTO</b> .....	1
<b>2 ETIOLOGIA</b> .....	2
<b>3 PATOFYSIOLOGIA</b> .....	3
<b>4 OIREET</b> .....	6
<b>5 DIFFERENTIAALIDIAGNOOSIT</b> .....	7
<b>6 DIAGNOSOINTI</b> .....	8
6.1 ANAMNEESI .....	8
6.2 VARSAN YLEISTUTKIMUS .....	9
6.3 VARSAN NEUROLOGINEN TUTKIMUS .....	11
6.4 APGAR-TAULUKKO .....	13
6.5 LABORATORIOARVOT .....	14
6.6 AIVO-SELKÄYDINNESTE .....	15
6.7 KUVANTAMINEN .....	15
<b>7 HOITO</b> .....	16
7.1 LISÄHAPEN ANTO .....	17
7.2 KOHTAUSTEN HOITO .....	17
7.3 RUOKINTA .....	19
7.4 NESTEYTYS .....	20
<b>7.4.1 Ylläpitonesteytys</b> .....	20
<b>7.4.2 Hypovoleemisen varsan nesteytys</b> .....	21
<b>7.4.3 Glukoosi</b> .....	22
7.5 INOTROOPIT JA VASOPRESSORIT .....	23
7.6 ÖDEEMA .....	23
7.7 ANTIMIKROBILÄÄKKEET .....	24
7.8 MAHAHAAVA .....	25
7.9 KOFEIINI JA DOKSAPRAAMI .....	26
7.10 ANTIOKSIDANTIT JA MAGNESIUM .....	27
<b>7.10.1 Dimetyylisulfoksidi eli DMSO</b> .....	27
<b>7.10.2 Vitamiinit</b> .....	27
<b>7.10.3 Magnesium</b> .....	27
7.11 MADIGAN SQUEEZE .....	28
<b>8 IHMISILLÄ TUTKITTUJA HOITOJA</b> .....	30
8.1 HYPOTERMIA .....	31
8.2 ERYTROPOIETIINI .....	32

8.3 MELATONIINI.....	33
8.4 DEFEROKSAMIINI .....	34
8.5 XENON .....	35
8.6 ALLOPURINOLI.....	35
8.7 IMINOBIOTIINI.....	36
8.8 TOPIRAMAATTI.....	36
<b>9 ENNUSTE .....</b>	<b>37</b>
<b>10 POHDINTA.....</b>	<b>38</b>
<b>11 LÄHTEET .....</b>	<b>41</b>
11.1 ARTIKKELIT .....	41
11.2 KIRJAT .....	45
11.3 MUUT SÄHKÖISET JULKAISUT .....	46

# 1 JOHDANTO

Hypokseeminen iskeeminen enkefalopatia (HIE) on hapenpuutteesta ja verenkierron häiriöstä johtuva aivovaurioon johtava sairaus. Se voi vaihdella oirekuvaltaan hyvin lievästä erittäin voimakkaaseen, neurologisia kohtauksia sisältävään sairauteen. Diagnoosi tehdään oireiden ja esitietojen perusteella, sekä poissulkemalla muut mahdolliset keskushermostoperäisiä oireita aiheuttavat sairaudet. HIE-varsojen hoito on tukihoitoa (kirjassa Bernard & Barr 2011). Hypokseemista iskeemistä enkefalopatiaa tavataan varsojen lisäksi mm. vastasyntyneillä vauvoilla. Koska varsojen HIE:tä ei ole juurikaan suoranaisesti tutkittu, on tietoa ekstrapoloitu ihmisten tutkimuksista (katsauksessa Dickey ym. 2011).

HIE:tä kutsutaan varsoilla monella eri termillä. Englanninkielisessä kirjallisuudessa käytetään mm. nimityksiä neonatal maladjustment syndrome (NMS) ja perinatal asphyxia syndrome (PAS) (katsauksessa Dickey ym. 2011). Varsoja voidaan kutsua myös dummy-, wanderer- tai barker-varsoiksi niiden oirekuvan vuoksi (katsauksessa Gold 2015). Moninaisen nimeämisen johdosta on tärkeä erottaa, milloin puhutaan hapenpuutteesta johtuvasta oireilusta ja milloin muusta syystä neurologisista oireista kärsivästä varsasta. Neonataalisesta enkefalopatiasta (NE) puhuttaessa kokonaisuus on laajempi, ja nimityksellä katetaan monista muistakin syistä neurologisesti oireilevat varsat. Esimerkiksi vauvoilla neurologisia oireita aiheuttava enkefalopatia voi johtua muun muassa äidin raskaudenaikaisesta kuumeesta. Usein varsoilla, joiden emät ovat kärsineet vakavasta istukan tulehduksesta eli plasentiitista, on neurologisia epänormaaliuksia ilman, että ne olisivat kärsineet selkeästä hypoksiasta (katsauksessa Dickey ym. 2011). Hypoksinen iskeeminen enkefalopatia onkin neonataalisen enkefalopatian alalaji (Torbensoy ym. 2017).

Sairautta kuvailee kenties parhaiten nimitys PAS-syndrooma, jolla huomioidaan hapenpuutteen vaikutus muuhunkin elimistöön kuin pelkästään aivoihin (katsauksessa Gold 2015). Tässä kirjallisuuskatsauksessa päädyttiin käyttämään kuitenkin yleisesti kirjallisuudessa esiintyvää nimitystä, HIE:tä, kuvaamaan sairautta.

## 2 ETIOLOGIA

HIE:stä kärsivillä varsoilla on aivojen hapenpuutetta joko hypoksemiasta eli veren vähäisestä happipitoisuudesta ja/tai iskemiasta eli verenkierron häiriöstä johtuen, ja se johtaa enkefalopatiaan eli aivovaurioon (kirjassa Bernard & Barr 2011). Vähentynyt aivojen verenkierto ja hapensaanti voivat johtua tapahtumista joko ennen synnytystä, synnytyksen aikana tai synnytyksen jälkeisenä aikana (katsauksessa Dickey ym. 2011). Kliiniset oireet vaihtelevat hyvin lievistä ja epäspesifeistä tajuttomuuskouristuskohtauksiin. Oireet alkavat yleensä 24 tunnin sisällä syntymästä, mutta voivat alkaa vasta muutaman päivän ikäisenä. Yleisimmät syyt, jotka altistavat taudin synnylle, ovat istukan vajaatoiminta, synnytysvaikeus ja hätäkeisarileikkaus (kirjassa Bernard & Barr 2011).

Ennen synnytystä olevia riskitekijöitä HIE:lle ovat mm. tiineyden epänormaali kesto (sekä lyhyt että pitkä tiineys), plasentiitti eli istukkatulehdus, äkillinen tai pidemmällä aikavälillä tapahtunut istukan ja kohdun välinen irtoaminen, tamman sairaus tiineyden aikana sekä kaksosvarsat (kirjassa Bernard & Barr 2011, katsauksessa Gold 2015). Synnytyksen aikaisia riskitekijöitä HIE:lle ovat mm. istukan ennenaikainen irtoaminen (red bag delivery), napanuoran kompressio, vajavainen kohdun ja istukan välinen verenkierto, kohdun repeäminen, varsan mekoniumin eli pikiulosteen nieleminen, varsan virheasento synnytyksessä ja synnytyksen työntövaiheen pidentynyt kesto (katsauksessa Dickey ym. 2011, Torbenson ym. 2017). Synnytyksen jälkeisiä riskitekijöitä HIE:lle ovat mm. tarve elvytykselle keisarileikkauksen jälkeen, kehityshäiriöinen varsa ja sepsis (katsauksessa Dickey ym. 2011, katsauksessa Gold 2015). Riskitekijät voidaan jaotella myös tammasta, varsasta tai istukasta aiheutuviksi (Taulukko 1).

Ihmisiä, jotka ovat saaneet joko sikiönä tai vauvana pysyvän aivovaurion aivojen liikettä säätelevälle alueelle, kutsutaan cp-vammaisiksi (cerebral palsy = aivohalvaus). Tutkimukset osoittavat, että cp-vammaisten vaurioista 70 -80 % johtuu tapahtumista ennen syntymää. Vain noin 20 % aivovaurioista johtuu syntymässä koetusta hapenpuutteesta. Suurin osa aivovammapotilaiden vaurioiden ennaltaehkäisystä ja hoidoista keskittyy jälkimmäiseen ryhmään, koska ennen syntymää saatuihin

vaurioihin ei enää pystytä syntymän yhteydessä vaikuttamaan (katsauksessa Dickey ym. 2011).

Varsoilla HIE:tä tavataan 1-2 % syntyvistä varsoista (kirjassa Bernard & Barr 2011). Helsingin yliopistollisessa hevossairaalassa vuosina 2010- 2013 hoidetuista 263:sta varsasta oli HIE-varsoja yhteensä 26 eli noin 10 %. Sairaus oli kahdeksanneksi yleisin tutkimuksessa olleiden varsojen sairauksista (Mustikka ym. 2016).

Taulukko 1. Tammasta, varsasta ja istukasta johtuvia riskitekijöitä, jotka voivat johtaa HIE:en. (katsauksessa Galvin ja Collins 2004)

Tammasta johtuvat syyt	Varsasta johtuvat syyt	Istukasta johtuvat syyt
Hengitystiesairaus	Kaksoiset	Plasentiitti
Endotoksemia	Synnyttäiset häiriöt	Akuutti/ennenaikainen istukan
Verenvuoto/anemia	Synnytysvaikeus	irtoaminen (red bag delivery)
Leikkaus/Sektio	Mekoniumin aspirointi	Pidempiaikainen istukan ja
	Sepsis	kohdun välinen irtoaminen
	Ennenaikaisuus	
	Kypsymättömyys	

### 3 PATOFYSIOLOGIA

Hapenpuute ja verenkierron häiriö vaikuttavat moneen varsan elimeen.

Keskushermosto kärsii kuitenkin yleensä eniten (katsauksessa Galvin & Collins 2004).

Vaurioita syntyy mm. energiametabolian muuttumisen, glutamaatin ja vapaiden radikaalien määrän lisääntymisen sekä mikrogli-solujen aktivoitumisen seurauksena (katsauksessa Dickey ym. 2011).

Aivojen hapenpuute ja vähentynyt verenkierto sekä glukoosin saanti johtavat haitalliseen biokemialliseen tapahtumasarjaan. Hermosolujen hapenpuute johtaa

energiametabolian muuttumiseen aerobisesta anaerobiseen energia-aineenvaihduntaan. Tämän seurauksena korkeaenergiset fosfaattivarastot vähentyvät, laktaattia alkaa kertymään ja aivojen energia-aineenvaihduntaa ei pystytä ylläpitämään (katsauksessa Dickey ym. 2011). Tällöin tärkeät soluseinän ionipumput lakkaavat toimimasta, jonka myötä natriumia, kloridia ja kalsiumia kertyy hermosoluihin ja kaliumia tihkuu ulos soluista. Muuttunut ionigradientti vetää soluihin vettä (sytotoksinen ödeema) ja lisääntynyt kalsium aktivoi monia entsyymireittejä, jotka vahingoittavat tärkeitä solun rakenneosia ja lopulta johtavat hermosolun tuhoutumiseen (katsauksessa Galvin & Collins 2004).

Kalsiumin nousu stimuloi myös eksitatoristen aminohappojen kuten glutamaatin vapautumista sekä estää sen uudelleen takaisinottoa. Glutamaatti on potentti, nopeasti vaikuttava hermovälittäjäaine, joka normaalissa fysiologisessa tilassa nopeasti siirretään pois ekstrasellulaaritalasta voimakkaan hermovälitteisen sekä gliasolujen takaisinottomekanismin kautta (katsauksessa Dickey ym. 2011). Glutamaatti vaikuttaa mm. kolmen eri reseptorin (AMPA-, NDMA- ja kainaatireseptorin) kautta, jotka kontrolloivat elektrolyyttien kulkua solukalvon läpi (Filippi ym. 2018). Kypsymättömissä aivoissa glutamaatti on tärkeä aivojen kehitystä ja muokkautuvuutta edistävä tekijä. Vastasyntyneen aivojen ominaisuudet tekevät sen hyvin alttiiksi eksitotoksiselle solukuolemalle, joka johtaa aivovaurioon (katsauksessa Dickey ym. 2011). Eksitotoksinen solukuolema on patologinen prosessi, missä hermosolut tuhoutuvat hermovälittäjäaineiden, kuten glutamaatin, liiallisesta stimulaatiosta johtuen.

Hypoksemia aiheuttaa vapaiden radikaalien muodostumista useamman mekanismin kautta. Vapaat radikaalit reagoivat normaalien solun komponenttien kanssa, kuten solukalvon lipidien kanssa. Tästä seuraa ketjureaktio, mikä johtaa palautumattomiin biokemiallisiin muutoksiin ja soluvaurioon. Vapaat radikaalit voivat myös aktivoida solun apoptoosiin eli solukuolemaan johtavia geenejä (katsauksessa Dickey ym. 2011).

Mikroglia-solut ovat aivojen immuunipuolustuksen soluja (katsauksessa Dickey ym. 2011). Niitä on sekä aivojen harmaassa että valkoisessa materiaalissa runsaasti, yhteensä noin 10 % kaikista aivojen soluista (katsauksessa Gold 2015). Patologisissa tiloissa mikroglia-solut aktivoituvat ja laajenevat, sekä aikaansaavat tulehdusvälitteisen neurodegeneraation. Mikroglia-solujen aktivaation uskotaan olevan avainroolissa



vastasyntyneen HIE:ssä (katsauksessa Dickey ym. 2011). Tätä tukee Arvin ym. (2002) rotilla tekemä tutkimus, jossa havaittiin että mikroglia-soluja inhiboiva minosykliini vähentää merkittävästi aivovauriota. Tutkimuksessa rotanpoikasille aiheutettiin aivovaurio ligatoimalla niiltä anestesiassa vasen kaulavaltimo, sekä pitämällä niitä 2,5 tunnin ajan hypoksisessa ympäristössä. Tutkimuksessa todettiin, että minosykliini annettuna joko ennen tai jälkeen hypoksis-iskeemisen vaurion, suojaa hermosoluja vähentämällä kaspasi-3 aktiivisuutta ja kalpaiinin aktivaatiota. Kaspasi-3 on yksi tekijä hermosolujen apoptoosissa ja kalpaiini on yhdistetty eksitotoksisuuteen ja nekroottiseen solukuolemaan.

HIE:n patofysiologia on erittäin monimutkainen ja osaa siitä ei vielä kukaan ymmärrä. Aivosolujen tuhoutuminen tapahtuu kuitenkin kahdessa eri vaiheessa (katsauksessa Gold 2015). Akuutissa vaiheessa aivojen energiapuutos johtaa hermosolujen nekroosiin. Muutaman tunnin kuluttua aivojen energiametabolismi palautuu, mutta kaskadimaisesti etenevä biokemiallinen tapahtumasarja aktivoi hermosolujen apoptoosin (Filippi ym. 2018). Moni viivästyneeseen solukuolemaan johtava mekanismi aktivoituu akuutissa hypokseemisessä iskemiassa, mutta vahingot näkyvät vasta usein tunteja tai päiviä myöhemmin (katsauksessa Gold 2015).

Sairaus voi johtaa muidenkin elinten vahingoittumiseen. Ruoansulatuskanavan vauriot voivat johtaa mm. nekrotisoivaan enterokoliittiin ja mahahaavoihin. Sydämen ja verisuoniston häiriöitä voivat olla vähentynyt sydänlihaksen supistuvuus, vähentynyt sydämen pumppaama minuuttitilavuus ja alhainen verenpaine, jotka osaltaan lisäävät hapenpuutteen vahingollisia vaikutuksia muihin elimiin. Vähentyneen perfuusion takia keuhkorakkuloiden seinämissä sijaitsevat pneumosyytit eivät saa substraatteja, joita ne tarvitsevat pintajännitystä alentavan surfaktantin muodostamiseen. Tämä altistaa vastasyntyneen varsan keuhkot sekundaariselle atelektasille eli kokoonpainumiselle. Munuaisissa vaurio kohdistuu tubulaarisoluihin (katsauksessa Galvin & Collins 2004).

Sairauden patofysiologian ymmärtäminen on tärkeää hoidon kannalta. Koska vaurion synty tapahtuu useamman eri mekanismin kautta, on myös useita mahdollisia kohtia puuttua vaurion etenemiseen. Haastavuutena on ollut tuoda hoidot eläinkokeista ihmisille ja varsoille toimiviksi hoidoiksi. Tähän syynä ovat erilaiset lääkkeiden

annostelut, antotavat sekä taudin epätäydellinen mallinnus, mikä ei kuvaa todellisuudessa sitä mitä potilaassa tapahtuu (katsauksessa Dickey ym. 2011).

## 4 OIREET

Varsan kliiniset oireet voivat olla hyvinkin vaihtelevia ja ne voivat olla voimakkuudeltaan lievestä erittäin voimakkaisiin (kirjassa Bernard & Barr 2011). Tyypillisiä oireita ovat kiinnostuksen puute emää kohtaan, heikentynyt tai puuttuva imurefleksi, vaihteleva apaattisuus, tuijottaminen, vaeltaminen, emään ja seiniin törmäileminen, epänormaali pään ilmeet (kuten irvistykset, spasmit ja huulen pyörittely), epänormaali hengitys tai ääntely (katsauksessa Galvin & Collins 2004, kirjassa Bernard & Barr 2011). Ruoansulatuskanavan oireita voivat olla mm. ileus eli suoliston motiliteetin heikkeneminen, ähky sekä mekoniumin eli varsapihkan jääminen (Calvin & Collins 2004, Gold 2015). Munuaisten tubulaarisolujen vaurio nähdään kliinisesti virtsan vähentyneenä tuottona (katsauksessa Galvin & Collins 2004). Yhden elinjärjestelmän oireilu voi olla hallitsevin tai vaikutukset voivat kohdistua moneen elinjärjestelmään riippuen hypoksian asteesta (katsauksessa Gold 2015).

Varsa, jolla on lieviä oireita, voi parantua ilman komplikaatioita. Toisinaan oireet kuitenkin voimistuvat ja pahenevat. Voimakkaita oireita ovat mm. tiedottomuus ympäristöstä, sentraalinen eli aivoperäinen sokeus, voimakkaat kohtaukset (varsalla voi olla opistotonus, se voi meloa jaloilla tai jalat voivat olla kohtauksessa jäykäksi ojentuneina) tai tajuttomuus. Usein kohtauksia edeltävät lievemmat oireet, muttei aina. Kohtausta voi edeltää varsan ”venyttely”, missä varsa makuulla työntää etujalkoja eteen ja nostaa päätä ylös, jonka jälkeen rentoutuu rinnan päälle makaamaan. Toisinaan varsa voi mennä suoraan tajuttomaksi ilman edeltäviä kohtauksia (kirjassa Bernard & Barr 2011). Vakavassa keskushermoston lamassa ja koomassa hengityksen, lämmön ja verenpaineen keskushermostoperäinen säätely kärsii, ja johtaa lopulta kuolemaan (katsauksessa Galvin & Collins 2004).

Lyle-Douglas ym. (2017) tekemässä tutkimuksessa useimmiten tavatut kliiniset oireet neonataalisesta enkefalopatiasta kärsivillä varsoilla olivat epänormaali nisän etsintä (59 %), epänormaali imeminen (55%), kyvyttömyys seisoa (42%), epänormaali ruoansulatuskanavan motiliteetti (37%), epänormaali tajunnantaso (34%) ja kohtausaktiivisuus (22%).

## 5 DIFFERENTIAALIDIAGNOOSIT

Vastasyntyneen varsan neurologisten oireiden taustalla on kaikkein yleisimmin HIE. Vanhemmilla varsoilla neurologisten oireiden taustalla on puolestaan yleisimmin trauma kirjassa (Bernard & Barr 2011). Differentiaalidiagnooseihin kuuluvat mm. metaboliset häiriöt, infektiot, traumat, kehityshäiriöt ja toksiniit (katsauksessa Galvin & Collins 2004).

Metabolisia häiriöitä ovat esimerkiksi hypokalsemia, hypomagnesemia, hyponatremia, hypo- tai hyperglykemia, atsotemia ja hepaattinen enkefalopatia. Varsan neurologisia oireita aiheuttavia infektiosairauksia voivat olla aivokalvontulehdus eli meningiitti, verenmyrkytys eli septikemia sekä hevosen herpesvirus EHV-1:n aiheuttama virusenkefaliitti (kirjassa Bernard & Barr 2011). EHV-1 voi aiheuttaa varsoille nekrotisoivaa vaskuliittia, joka johtaa yleensä kuolemaan (katsauksessa Patel & Hedens 2005). Neurologinen oireilu voi johtua myös traumasta kallon tai selkärangan alueelle tai kehityshäiriöistä kuten vesipäästä tai oksipitaaliantoaksiaalisesta epämuodostumasta (katsauksessa Galvin & Collins 2004).

Muita differentiaalidiagnooseja ovat mm. epilepsia, leukoenkefalomalasia (kirjassa Bernard & Barr 2011) sekä varsan enneaikaisuus sekä kypsymättömyys (katsauksessa Gold 2015). Neurologisia oireita voivat aiheuttaa lisäksi kilpirauhasen vajaatoiminta, seleeniin puute, infektiivinen botulismi ja jäykkäkouristus (kirjassa Reed ym. 2017).

## 6 DIAGNOSOINTI

Tautiin ei ole toistaiseksi 100 % luotettavaa diagnosointimenetelmää, vaan diagnoosi tehdään varsan ja tamman esitietojen, yleistutkimuksen ja kliinisten oireiden perusteella, sekä sulkemalla pois metaboliset häiriöt, infektiot ja synnynnäiset sairaudet kirjassa (kirjassa Bernard & Barr 2011, Lyle-Dugas ym. 2017).

Aivoselkäydinneste-analyysia ja diagnostista kuvantamista käytetään harvemmin, mutta ne voivat osaltaan auttaa sulkemaan pois muita sairauksia ja vahvistumaan diagnoosista. Diagnoosin tekoa voivat vaikeuttaa varsan muut yhtäaikaiset sairaudet.

### 6.1 ANAMNEESI

Tiineysaika hevosella on tavallisesti 335- 342 päivää, vaihdellen helposti kuitenkin normaalitiineyksissä jopa 305 - 365 päivän välillä. Tammoilla, jotka tiineytetään myöhempänä ajankohtana astutuskautta, on yleensä lyhyempi tiineysaika kuin tammoilla, jotka siemennetään alkukaudesta ja jotka asuvat pohjoisilla alueilla. Esitietoja kysyessä kannattaa huomioida tamman aikaisemmat varsomiset ja niissä mahdollisesti esiintyneet komplikaatiot, kuten synnytysvaikeudet, ennenaikainen istukan irtoaminen, tamman korkea ikä, tiineyden aikaiset sairaudet, lihas- ja luustosairaudet sekä tamman kuntoluokka. Tamman ennenaikaista maidon tiputtelua pidetään merkinä istukan ja sikiön epänormaaliudesta (kirjassa Bernard & Barr 2011).

Normaali varsa pysyy rinnan päällä 5 minuuttia syntymän jälkeen, ja on jaloillaan tunnin kuluttua synnytyksestä. Jos varsa on erittäin isokokoinen tai pohja on hyvin liukas, on hyväksyttävää, että varsalla menee hieman enemmän aikaa nousta (katsauksessa Tennent-Brown ym. 2015). Varsalla tulisi olla 30 minuutin sisään syntymästä imurefleksi, ja sen kuuluisi imeä emää 2 tunnin sisällä syntymästä. Jos varsalla kestää yli 2 tuntia seisomaan pääsemiseen tai 3-4 tuntia imemään menemiseen, pidetään tätä epänormaalina (kirjassa Bernard & Barr 2011).

## 6.2 VARSAN YLEISTUTKIMUS

Varsan yleistutkimus ei juurikaan eroa aikuisen hevosen yleistutkimuksesta. Muutamia eroja kuitenkin on, jotka on hyvä pitää mielessä (kirjassa Bernard & Barr 2011).

Ensimmäiseksi olisi hyvä tarkkailla varsaa hetki ja arvioida sen käyttäytymistä ja valppautta, kykyä nousta ylös, koordinaatiota ja voimakkuutta, halua ja kykyä imeä sekä yleisilmettä (kirjassa Brinsko ym. 2011). Normaali varsa suhtautuu uteliaasti ympäristöönsä, mutta useimmat varsat pysyvät hyvin lähellä emäänsä (katsauksessa Tennent-Brown ym. 2015). Varsan yleistutkimus tulisi suorittaa systemaattisesti aloittaen päästä ja lopettaen takajalkoihin. Varsan yleistutkimukseen kuuluu kitalaen ja silmien tarkistus, mahdollisesti murtuneiden kylkiluiden tunnustelu, navan, mahdollisen nivustyrän ja jalkojen tutkiminen (kirjassa Brinsko ym. 2011).

Varsan normaali syke heti syntymän jälkeen on 40 - 80 lyöntiä minuutissa, joka nousee 120 - 150 lyöntiin minuutissa seuraavien tuntien aikana. Syke laskee ensimmäisen elinviikon aikana 80 – 100 lyöntiin minuutissa. Varsalla voi kuulua sydämen auskultoinnissa sivuääniä viikon ikään asti, ja muutoin terveellä varsalla näistä ei tarvitse huolestua (kirjassa Bernard & Barr 2011). Sydämen auskultaatiossa kuultava sinus takykardia voi liittyä varsalla stressiin, kuumeeseen, hypovolemiaan tai sepsikseen. Bradykardia voi olla merkki hyperkalemiasta, korkeasta verenpaineesta tai aivopaineen noususta (kirjassa Brinsko ym. 2011).

Varsan hengitystiheys on vastasyntyneellä 60 - 80 kertaa minuutissa ja se vähenee noin 30 kertaan minuutissa noin yhden tunnin kuluttua syntymästä (kirjassa Bernard & Barr 2011). Nuorella varsalla on tyypillisesti aikuista hevosta kuuluvammat ja karkeammat hengitysäänet. Keuhkojen auskultaatiossa kuuluva kostea rahina voi johtua vastasyntyneellä keuhkoissa olevasta nestekertymästä, mikä ei ole vielä täysin hävinnyt. Varsan vähentyneet tai puuttuvat keuhkoauskultaatioäänet voivat johtua mm. keuhkojen atelektasista eli kasaanpainumisesta tai keuhkojen konsolidaatiosta eli tiivistymisestä (keuhkokuumeen tai epäkypsyyden vuoksi) (kirjassa Brinsko ym. 2011). Keuhkojen auskultaatio ei ole luotettava tapa alempien hengitysteiden sairauksien tunnistamiseen, koska välttämättä vakavatkään hengitystiesairaudet eivät

aiheuta kuin lieviä muutoksia hengitysäniin. Hengitystiheyden nousu, työläs hengitys ja epätavallinen hengitystapa (sierainten värähtely, vatsan pumppaaminen) ovat parempia indikaatioita hengityssairauksissa (kirjassa Bernard & Barr 2011). HIE-varsa voi olla epänormaalin alhainen hengitystiheys tai ajoittainen hengityskatkos eli apnea (Giguère ym. 2008)

Varsalta olisi hyvä tunnustella rintaontelo mahdollisten kylkiluumurtumien takia. Vatsaonteloa tutkittaessa varsan vatsanalusta tulisi käydä läpi tunnustellen mahdolliset tyrät ja napatulehdus (kirjassa Bernard & Barr 2011).

HIE-varsoilla ruoansulatuskanavan toiminta voi olla häiriintynyt hypoksiasta johtuen (katsauksessa Tennent-Brown ym. 2015). Vähentyneet suolistoaänet voivat johtua ileuksesta, jonka taustalla voi olla myös tulehdus, iskemia tai tukos. Lisääntyneet suolistoaänet voivat liittyä alkavaan enteriittiin eli suolistotulehdukseen tai suolistotukokseen (kirjassa Bernard & Barr 2011). Terve varsa ulostaa mekoniumin eli pikiulosteen pian seisomaan noustuaan, kuitenkin viimeistään 24 tunnin sisään syntymästä (katsauksessa Tennent-Brown ym. 2015). Pikiuloste on yhdistelmä nieltyä allantois- eli sikiönestettä, ruoansulatuskanavan eritteitä ja solukertymää. Pikiulosteen määrä ja ulkonäkö on hyvä tarkastaa. Se on yleensä melko kiinteä ja väriltään mustasta tumman ruskeaan (kirjassa Bernard & Barr 2011).

Varsan virtsaamisen tiheyttä ja määrää olisi hyvä seurata. Varsa virtsaa keskimäärin 148 ml/kg/pv (kirjassa Bernard & Barr 2011). Normaalisti varsan virtsan ominaispaino on alhainen, koska virtsa on erittäin laimeaa (kirjassa Brinsko ym. 2011).

Varsan lämpö vaihtelee 37,2- 38,6 celsiusasteen välillä (kirjassa Bernard & Barr 2011). Alhainen ruumiinlämpö eli hypotermia voi johtua kylmästä ympäristöstä, varsan kypsymättömyydestä tai edenneestä verenmyrkytyksestä ja lämmön kohoaminen infektiosta (katsauksessa Sanchez 2005, kirjassa Brinsko ym. 2011). Normaali ruumiinlämpö ei poissulje sepsistä (katsauksessa Sanchez 2005).

Jalat tulisi tarkastaa mahdollisten virheasentojen varalta (nivelien varus, valgus tai jänneiden epänormaali löysyys tai kuristuma) (kirjassa Brinsko ym. 2011). Nivelet tulisi tunnustella mahdollisen lisääntyneen lämmön tai turvotuksen varalta. Nivelten turvotus viittaa varsalla tavallisimmin nivelinfektioon. Varsan jänneiden löysyys,

lerputtavat korvat ja silkkinen turkki viittaavat ennenaikaiseen tai epäkypsään varsaan (kirjassa Bernard & Barr 2011).

Myös tammalle tulisi tehdä yleistutkimus, joka sisältää utareen tutkimisen ja tarvittaessa kohdun tutkimisen (kirjassa Bernard & Barr 2011). Jos mahdollista, ternimaidon immunoglobuliinimäärä olisi hyvä mitata tutkimalla sen ominaispaino. Ternimaidon ominaispaino on suorassa yhteydessä immunoglobuliinien määrään, ja sen katsotaan olevan riittävä, kun sen ominaispaino on  $> 1,06$ . Immunoglobuliinin määrä ternimaidossa tulisi olla tällöin  $> 30$  g/l (kirjassa Bernard & Barr 2011). Varsan tulisi saada hyvälaatuista ternimaitoa mielellään kahden tunnin sisällä syntymästä parhaimman vasta-ainesuojan saavuttamiseksi. Varsan suoliston epiteelisolut absorboivat maidon vasta-aineita vain noin 24 tunnin ajan, ja jo 6-8 tuntia syntymästä suoliston tehokkuus absorboida niitä heikkenee (kirjassa Brinsko ym. 2011).

Jälkeiset tulisi tutkia mahdollisten epänormaaliuksen, kuten istukkatulehduksen varalta. Jälkeiset tulevat yleensä 0,5-3 tunnin kuluttua varsan syntymästä (kirjassa Brinsko ym. 2011).

### 6.3 VARSAN NEUROLOGINEN TUTKIMUS

Varsan neurologinen tutkimus on pitkälti samanlainen kuin aikuisella hevosella muutamien poikkeuksin. Tutkimus sisältää hyvän yleistutkimuksen, koska keskushermostoon vaikuttavat systeemiset sairaudet ovat myös yleisiä varsoilla. Hyvään yleistutkimukseen kuuluu mm. varsan taustatietojen selvittäminen, kuten ikä, sukupuoli, rotu, aikaisemmat lääkitykset, oireiden alkamisajankohta ja mahdolliset siihen annetut hoidot (kirjassa Bernard & Barr 2011). Neurologinen osio pitää sisällään arvion varsan yleisolemuksesta, käytöksestä sekä tajunnantasosta, varsan asennon, liikkumisen ja koordinaatiokyvyn tutkimisen sekä aivohermojen ja selkäydinrefleksien toiminnan testauksen (kirjassa Brinsko ym. 2011).

Neurologinen tutkimus alkaa varsan mentaalistatuksen arvioinnilla. Yleensä aivovauriot aiheuttavat varsoille jonkinasteista apaattisuutta, joten pirteällä ja energisellä varsalla tuskin on aivovammaa. Kriittisesti sairaat varsat ovat usein myös

heikkoja, apaattisia ja makaavia, joten on hyvä erottaa nämä varsoista, joilla on primaarisia neurologisia sairauksia (kirjassa Bernard & Barr 2011).

Varsalla on aikuiseen hevoseen verrattuna muutamia eroja neurologisessa tutkimuksessa. Varsalle normaalia ovat hypermetriset askellajit, raajojen hyperrefleksia, levossa ojentajajänteiden hypertoonisuus eli lisääntynyt jäntevyys, koukistusheijaste sekä leveä seisoma-asento (kirjassa Brinsko ym. 2011). Merkkejä heikkoudesta taas ovat varsan kompastelu, vapina tai kavion laahaaminen. Ataksia ja koordinaation puute kertovat puutteellisesta proprioseptiosta eli jalkojen asentojen tiedostamisesta (kirjassa Bernard & Barr 2011).

Varsalla uhkausvaste kehittyy vasta muutaman viikon iässä. Varsan tulisi kuitenkin vetää päätä pois, vaikka se ei räpyttelisikään silmiään uhkausrefleksiä kokeiltaessa. Silmien tutkiminen tulisi olla osa varsan perustutkimusta, mm. silmäluomien sisäänpäin kääntymisen eli entropiumin ja harmaakaihin eli kataraktan varalta (kirjassa Brinsko ym. 2011). Näkökykyä voidaan arvioida seuraamalla varsan käytöstä, esteiden väistämistä ja uhkausvasteeseen reagointia. Varsalla tulisi olla suora ja epäsuora pupillirefleksi. Jännittyneellä varsalla pupillirefleksi voi olla hidas (kirjassa Bernard & Barr 2011).

Pään sivulle kallistaminen, ns. head tilt, voi olla merkki vestibulaarisyndroomasta tai myös epäsymmetrisestä aivovauriosta. Aivovaurioperäisessä tapauksessa varsat ovat usein hyvin apaattisia ja niiden kehänkierto on jatkuvaa ja etenevää (kirjassa Bernard & Barr 2011).

Nielemisrefleksiä voidaan arvioida katsomalla varsan imemistä. Jos varsalta tulee suusta tai sieraimista maitoa, voi se kertoa nielemisheikkoudesta (kirjassa Bernard & Barr 2011).

Selkäydinrefleksit voidaan testata varsan maatessa kyljellään. Takajalasta voi testata patella-, koukistaja- ja gastrocnemius-refleksit sekä kraniaalisen tibia-refleksin. Etujalasta voi testata koukistaja- ja triceps-refleksin. Ihorefleksin voi testata nipistämällä ihoa eri kohdista vartaloa (kirjassa Bernard & Barr 2011).



#### 6.4 APGAR-TAULUKKO

Varsojen arvioinnissa ja HIE:n diagnosoinnissa voidaan käyttää apuna ihmisvauvoille käytettäviä mittareita, kuten modifioitua apgar-tilukkoa (tilukko 2). Modifioitu apgar-arviointi tulisi tehdä 1 minuutin sekä 5 minuutin kuluttua syntymästä (katsauksessa Dickey 2011). Minuutin arvio korreloi napanuoran pH:n kanssa ja on merkki kohdunsisäisestä hapenpuutteesta. Viiden minuutin apgar-arviointi korreloi enemmän vastasyntyneen lopullisen neurologisen lopputuleman kanssa (kirjassa Brinsko ym. 2011).

**Taulukko 2.** Varsoille modifioitu apgar-tilukko, jonka avulla voidaan arvioida varsan kohdunsisäistä hapenpuutetta ja neurologista lopputulemaa. (Katsauksessa Dickey ym. 2011)

PISTEET	0	1	2
<b>Sydämen syke</b>	Puuttuva	< 60 tai epäsäännöllinen	> 60 ja säännöllinen
<b>Hengitysfrekvenssi</b>	Puuttuva	Epäsäännöllinen	Säännöllinen
<b>Lihäsänteys ja ja asento</b>	Kyljellään makaava ei lihasänteysttä	Hieman jalkojen koukistusta ja lihasänteysttä	Rinnan päällä makuu, yritystä seisaalle
<b>Vaste ärsykkeeseen</b>	Ei vastetta	Heikko korvien liike stimuloitaessa, kasvojen irvistely	Pään ravistelu, aivastaminen ja yskiminen

Apgar-pisteytys: 7-8 = normaali varsa, 4-6 = tila vaatii hoitoa, 0-3 = henkeä uhkaava tila

## 6.5 LABORATORIOARVOT

Ringger ym. (2011) tekemässä tutkimuksessa tutkittiin aivovaurioihin liittyvän biomarkkeri ubiquitiniini C-terminaali hydrolaasi 1:n (UCHL 1) pitoisuutta plasmassa. Tutkimuksessa todettiin suurentuneet biomarkkerin pitoisuudet HIE-varsoilla. Tutkimuksen luotettavuutta heikensi mm. pieni otoskoko. Varsoille ei ole toistaiseksi diagnostista elävän varsan testaukseen soveltuvaa testiä saatavilla.

Vastasyntyneen varsan tehohoidossa rutiineihin kuuluu yleensä mitata verikaasut, jotka tutkitaan tavallisimmin valtimoverestä. Valtimoverikaasujen mittaaminen olisi hyvä suorittaa mahdollisimman pian synnytyksen jälkeen, jotta voidaan ennakoida ne varsat, jotka ovat todennäköisesti kärsineet hapenpuutteesta (katsauksessa Dickey ym. 2011). Varsan punasoluarvot ovat alhaisemmat kuin aikuisella hevosella, ja tätä kutsutaan fysiologiseksi anemiaksi. Tästä ei pidä huolestua, jollei punasolujen määrä lähde laskuun tai nouse epänormaalin korkeaksi. Myös muissa veriarvoissa voi olla poikkeamaa aikuisen hevosen vastaavista, ja arvoja tutkittaessa on syytä verrata arvoja varsan viitearvoihin (kirjassa Bernard & Barr 2011).

Metabolisia häiriöitä, sairauksia ja infektioita voidaan poissulkea verikokeiden tutkimisella. Verinäytteestä voidaan tutkia vasta-aine-, fibrinogeeni- ja valkosolupitoisuudet sekä glukoosipitoisuus, tutkia kliiniskemiallisia ja hematologisia arvoja sekä tehdä veriviljely sepsiksen varalta. Sepsis voidaan diagnosoida joko positiivisen veriviljelyn ja/tai kohonneiden sepsispisteiden avulla. Negatiivinen veriviljely ei poissulje sepsistä, sillä viljelyn herkkyys diagnostisena testinä on heikko. Tulokseen voivat vaikuttaa ennen näytteenottoa aloitettu mikrobilääkitys, verenkiertoon päässeiden bakteerien vähäinen määrä ja tiettyjen patogeenien haastava eristys (Mustikka ym. 2016, Wong ym. 2018). Lisäksi sen rajoitteena on tulosten valmistumisen hitaus. Varsa voidaan veriviljelyn lisäksi arvioida sepsisasteikolla, jolla arvioidaan sairauden todennäköisyys. Brewer ja Koterba kehittivät vuonna 1988 sepsiksen arviointiasteikon, josta on tehty myös muokattuja versioita. Varsaa arvioidaan kliinisen tutkimuksen, historian ja verinäytelöydösten perusteella ja pisteytetään arviointiasteikon mukaisesti. Alkuperäisen testin mukaan pistearvo >11 viittaisi sepsiksen mahdollisuuteen. Wong ym. (2018) julkaisemassa

tutkimuksessa pohdittiin rajan alentamista, jotta testin sensitiivisyys paranisi. Modifioidun testin sensitiivisyydeksi on saatu 94 % ja spesifisyydeksi 86 %, mutta uudempien arvioiden mukaan ne olisivat alhaisempia sensitiivisyyden ollessa 56- 67 % ja spesifisyyden 73- 76 % (Wong ym. 2018). Tämän vuoksi ei tule jättää hoitamatta varsaa, jolla on vahva epäily sepsiksestä, vaikka viljelytulos ja sepsisasteikko ei diagnoosia tukisikaan.

## 6.6 AIVO-SELKÄYDINNESTE

Aivoselkäydinnesteenäytettä ei rutiinisti neurologisista oireista kärsivältä pikuvatsalta oteta, mutta se voi auttaa poissulkemaan aivokalvontulehduksen (katsauksessa Tennent-Brown ym. 2015). Näytteen pleosytoosi eli lisääntynyt aivoselkäydinnesteen solumäärä viittaa virus- tai bakteeriperäiseen sairauteen. Myös lisääntynyt proteiinipitoisuus on yhteydessä tulehduksellisiin tiloihin. Ksantokromia eli nesteen värjäytyminen keltaiseksi viittaa verenvuotoon vaikkapa mahdollisen tapaturman seurauksena (kirjassa Bernard & Barr 2011). Ksantokromia on myös tyypillinen löydös hevosen herpesviruksen aiheuttamassa myeloenkefalopatiassa (lausunnossa Lunn ym. 2009). Punasolut voivat viitata aivojen traumaattiseen vaurioon. Löydös pitää kuitenkin erottaa traumaattisesta näytteenottotavasta johtuvasta näytteen kontaminoitumisesta verellä (kirjassa Bernard & Barr 2011).

## 6.7 KUVANTAMINEN

Röntgenkuvaus voi olla hyödyllistä kallonpohjan murtuman poissulkemiseksi (kirjassa Bernard & Barr 2011). Magneettikuvaus on paras diagnostisista kuvausmenetelmistä, jolla vastasyntyneillä ihmisvauvoilla voidaan todeta HIE (katsauksessa Dickey ym. 2011). Ihmisillä tyypilliset muutokset magneettikuvissa nähdään tyvitumake- ja talamusalueella sekä aivojen parasagittaalisessa valkoisessa materiaalissa ulottuen mahdollisesti kuorikerrokseen. Tyvitumake- ja talamusalueen vauriot viittaavat usein akuuttiin ja vakavaan hapenpuutteeseen. Tämä voi johtaa motoristen taitojen

heikkenemiseen ja cp-vammaan. Valkoisen aivomateriaalin vauriot ovat taas liitetty osittaiseen ja pitkäkestoiseen hapenpuutteeseen, joka johtaa heikentyneisiin kognitiivisiin ja kielellisiin kykyihin (Wong ym. 2016). Tavanomainen magneettikuvaus on tällä hetkellä tarkin mahdollinen kuvantamismenetelmä anatomisten yksityiskohtien kuvaamiseen neurologisessa kuvantamisessa. Akuutissa vauriossa muutokset eivät kuitenkaan näy heti perinteisellä magneettikuvantamismenetelmällä (katsauksessa Dickey ym. 2011). DWI-kuvantaminen (diffusion-weighted) onkin nopeampi ja hyödyllisempi kuvantamiskeino vaurion todentamiseksi mahdollisimman varhaisessa vaiheessa. Sen ero perinteiseen kuvantamiseen perustuu kontrastin luomiseen vesimolekyylien etenemisliikkeen eroilla. Muita ihmisillä käytettäviä kuvantamismenetelmiä ovat mm. MRS (magneettinen resonanssi spektroskooppi) ja ASL (Arterial Spine Labelling). MRS:n avulla otetaan biokemiallinen pikakuva valitusta kohteesta aivoissa. ASL:n avulla pystytään saamaan kuvia veren virtauksesta aivoissa (katsauksessa Dickey ym. 2011).

Aivojen sähköistä toimintaa mitataan elektroenkefalografian (EEG) avulla eli aivosähkökäyrä-mittauksella (katsauksessa Dickey ym. 2011). Aivosähkökäyrämittausta tai pidemmälle vietyjä kuvantamismenetelmiä ei juurikaan hyödynnetä vielä varsoilla.

## 7 HOITO

Hoito perustuu tukihoitoon, joka taas riippuu varsan sairauden vakavuudesta. Tyypilliset hoidot keskittyvät lisähapen antoon, normaalin verensokerin ja verenpaineen ylläpitoon sekä kohtausten estoon (katsauksessa Gold 2015). Joissain tapauksissa on tarpeen harkita myös antimikrobilääkitystä, mahahaavan ennaltaehkäisyä, aivoödeeman ja hyperkapnian eli veren liiallisen hiilidioksidipitoisuuden hoitoa. Potilaan paranemista voivat nopeuttaa antioksidantit ja magnesium sekä Madigan squeeze-hoito.

Vaikka sairauteen on olemassa monia eri hoitoja, on huomioitava, että niiden käyttö ei varsoilla tällä hetkellä perustu tutkimustietoon. Suurin osa hoidoista on kokemusperäistä tukihoitoa, joka ei vahingoita varsaa, vaikka hoidon hyöty ei ole tiedossa (katsauksessa Gold 2011).

## 7.1 LISÄHAPEN ANTO

Varsaa, jolla syntymän jälkeen esiintyy lievää tai keskinkertaista hapenpuutetta, olisi hyvä stimuloida hieromalla sen selkää ja kylkiä kuivalla pyyhkeellä, coupagella eli rintaontelon hellävaraisella kumauttelulla liman irrottamiseksi, jalkojen manipulaatiolla ja sierainten stimulaatiolla yskän tai aivastuksen aikaansaamiseksi. Varsalle tulisi tarvittaessa antaa happea nenäletkun tai maskin kautta noin 5-10 L/min virtauksella. Varsan tulisi olla rinnan päällä keuhkojen ateleктаasin eli kokoonpainumisen ehkäisemiseksi. Vakavissa tapauksissa tulisi harkita ventiloointia. Palautumaton aivovaurio seuraa 5 minuutin täydellisen hapenpuutteen seurauksena (kirjassa Brinsko ym. 2011).

## 7.2 KOHTAUSTEN HOITO

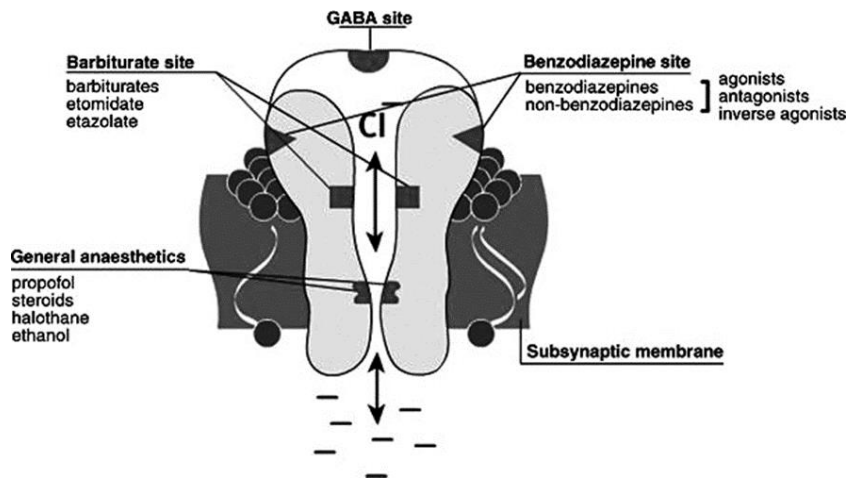
Kouristeleavan tai ylikihtyneen varsan ympäristö tulisi olla mahdollisimman hiljainen ja pimeä ulkopuolelta tulevien ärsykkeiden minimoimiseksi. Makaavat varsat tulisi pitää kuivana ja lämpimänä rinnan päällä, välillä asentoa vaihtaen makuuhaavojen ehkäisemiseksi (katsauksessa Galvin & Collins 2004). Lievät ja lyhytaikaiset kohtaukset eivät välttämättä vaadi lääkehoitoa. Uusiutuvat ja voimakkaat kohtaukset sitä vastoin vaativat niihin puuttumista.

Diatsepaami on usein ensisijaisena käytetty, turvallinen ja nopeavaikutteinen kohtauksenestolääke. Sen annostus varsalle on 0,1 mg/kg suonensisäisesti annosteltuna (kirjassa Bernard & Barr 2011). Diatsepaamin puoliintumisaika vaihtelee 20 - 80 tunnin välillä mm. potilaan iästä riippuen. Diatsepaami kuuluu bentsodiatsepiineihin, jotka vaikuttavat gamma-aminovoihappo A- eli GABA-A

reseptorin kautta. GABA-A reseptori on ligandista riippuvainen, kloridiselektiivinen ionikanava. GABA on keskushermoston yleisin hermovälittäjäaine, jota on etenkin aivokuoressa ja limbisessä järjestelmässä. GABA on luonteeltaan inhibitorinen ja vähentää siten hermosolujen herkkyyttä (katsauksessa Griffin ym. 2013).

Diatsepaamin lisäksi bentsodiatsepiineihin kuuluu midatsolaami. Midatsolaamia voi varsalle antaa jatkuvana infuusiona annostuksella 0,02-0,06 mg/kg/h tarpeen vaatiessa. Midatsolaamin edut ovat siinä, että se mahdollistaa usein toistuvan arvion potilaan neurologisesta tilasta, koska midatsolaamilla on hyvin lyhyt puoliintumisaika (katsauksessa Tennent-Brown ym. 2015). Bentsodiatsepiinien kumoamiseen voidaan tarvittaessa käyttää flumatseniiliä. Sitä ei tulisi käyttää kuitenkaan rutiinisti sen haittavaikutusten vuoksi (Howard & Godwin 2016).

Jos bentsodiatsepiineistä ei ole riittävästi apua, voidaan kohtauksenestoon käyttää fenobarbitaalia. Fenobarbitaali kuuluu barbituraatteihin. Se vaikuttaa myös GABA-A reseptorin kautta (Kuva 1). Fenobarbitaalin sitoutuminen GABA-A reseptoriin aukaisee solun kloridi-ionikanavan, jonka seurauksena soluun pääsee kloridia. Tämän johdosta solukalvo hyperpolarisoituu ja aktiopotentiaalin kynnys nousee. Fenobarbitaali kiinnittyy eri kohtaan kuin bentsodiatsepiinit (katsauksessa Lewis & Adams 2018). Fenobarbitaalin latausannos on 10 - 20 mg/kg (10 mg/kg yleensä riittävä), joka laimennetaan isotoniseen nesteeseen ja annetaan suonensisäisenä infuusiona 20- 30 minuutin aikana. Lääkkeen anto tulee lopettaa, kun varsa vastaa lääkkeeseen toivotusti. Fenobarbitaali on turvallinen käyttää hitaasti annosteltuna. Myös fenobarbitaalia voidaan antaa toistetusti. Kun kohtaukset ovat hallinnassa, fenobarbitaalia voidaan jatkaa suun kautta annosteluna 10 - 20 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa (kirjassa Bernard-Barr 2011). Fenobarbitaalin anto tulisi lopettaa vähitellen vähentäen annosta 24 - 48 h aikana. Yhtäkkäinen lääkkeen lopetus voi altistaa uusille kohtauksille (katsauksessa Galvin & Collins 2004).



**Kuva 1.** Eri yhdisteiden sitoutumiskohdat GABA-reseptorissa. (katsauksessa Griffin ym. 2013)

### 7.3 RUOKINTA

Vastasyntynyt varsa tarvitsee maitoa vähintään 10 % sen painosta päivittäin (kirjassa Bernard & Barr 2011). On huomioitava, että sairas varsa ei tarvitse saman verran ruokaa kuin terve, kasvava varsa. Ruokinnan tulisi kattaa sairaan varsaan lepoenergiakulutus, joka on noin 50 kcal/kg/pv. Jos energiansaanti ylittää tämän, tulisi varsaa monitoroida tarkasti. Liiallinen ruokinta voi olla yhtä haitallista kuin liian vähäinen ruokinta (katsauksessa Tennent-Brown ym. 2015). Jos varsa ei pysty imemään emää, tulisi sitä ruokkia joko tammalta lypsetyllä maidolla tai varsoille tehdyillä maidonkorvikkeilla (kirjassa Brinsko ym. 2011). Varsan tulisi antaa juoda itse, tuttipullostta ruokkimista ei suositella aspiraatiopneumoniariskin vuoksi (katsauksessa Paradis M. 2012). Jos varsa ei ime tai juo lainkaan, päivittäinen maitoannos voidaan jakaa osiin, jotka annetaan tunnin välein kestoruokintaletkun kautta. Jos varsalla on merkkejä ruoansulatuskanavan ongelmista, kuten ähkyä, ileusta tai ripulia, on todennäköistä, ettei varsa kestä enteraalista ruokintaa. Parenteraalista reittiä voidaan käyttää joko pelkästään tai ruokinnan lisänä varsan ravitsemiseksi. Suonensisäisesti annettavan parenteraalisen hoidon komplikaatioita ovat hypokalemia, hyperlipemia, hyperglykemia sekä suonensisäisen kanyylin aiheuttamat mahdolliset komplikaatiot (katsauksessa Galvin & Collins 2004). Kanyylin aiheuttamia komplikaatioita ovat

laskimotulehdus eli tromboflebiitti ja laskimon ilmaembolismi. Varsat ovat aikuisia hevosia herkempiä kanyylin aiheuttamille komplikaatioille (katsauksessa Schoster 2017). Parenteraalisen ruokinnan vähentäminen tulisi tehdä asteittain 24 tunnin kuluessa (katsauksessa Galvin & Collins 2004).

Jos epäillään alle 12 h sisään synnytyksestä sitä, ettei varsa ole saanut tarpeeksi laadukasta ternimaitoa riittävään vasta-ainetason muodostamiseen, annetaan varsalle 500 ml tuoretta tai pakastettua ternimaitoa tunnin välein. Ternimaitoa annetaan yhteensä 1,5-2 l. Ternimaidossa ei saisi olla vasta-aineita varsan punasoluja vastaan, jotta vältetään neonataalisen isoerytrolyysin kehittyminen (kirjassa Brinsko ym. 2011). Tammalle voi kehittyä vasta-aineita vieraita punasoluja vastaan kohdunaikaisessa tai synnytyksen aikaisessa altistuksessa varsan punasoluille. Tämän seurauksena tamman maidon vasta-aineet tuhoavat varsan punasoluja. Tilaa kutsutaan neonataaliseksi isoerytrolyysiksi (kirjassa Bernard & Barr 2011). Riskin voi kartoittaa tutkimalla tamman ja orin seeruminäytteen ennen varsan syntymää (mm. Eläinlaboratorio Movetissa). Jos riittävän vasta-ainetason saavuttamista epäillään, kun synnytyksestä on kulunut yli 12 tuntia, annetaan varsalle plasmaa suonensisäisesti. Riippuen luovuttajan IgG-tasosta, plasmaa tulisi antaa 20 - 50 ml/kg. Jotkut varsat voivat tarvita plasmaa 2-4 litraa riittävän vasta-ainepitoisuuden saamiseksi. Immunoglobuliinit tulisi tarkistaa verikokeen avulla 16 - 24 h jälkeen syntymästä (kirjassa Brinsko ym. 2011).

## 7.4 NESTEYTYS

### 7.4.1 Ylläpitonesteytys

Iskeemisestä enkefalopatiasta kärsivää varsaa ei tulisi nesteyttää liiallisesti, koska tämä voi lisätä aivojen ödeemaa (katsauksessa Galvin & Collins 2004). Lisäksi sairailta varsoilla voi olla vaikeuksia poistaa liiallista natriumia tai kloridia, jota on monissa isotonisissa, moni-ionisissa nesteissä (katsauksessa Tennent-Brown ym. 2015). Ylläpitonestetarpeen tyydyttämisestä tulee silti huolehtia. Varsojen ja aikuisten hevosten nestetarpeen arviointi eroavat toisistaan. Varsalla voi aikuisiin hevosiin verrattuna veren hematokriitti ja totaali-proteiinikonsentraatio vaihdella laajastikin, eivätkä arvot välttämättä nouse, ennen kuin varsa on vakavasti kuivunut. Epäsuora verenpaineen mittaaminen, kliininen hydraatiostatus sekä virtsan määrä ja sen



ominaispaino ovat tarkempia mittareita arvioitaessa vastasyntyneen varsan elimistön kuivumistilaa. Varsan virtsan ominaispainon tulisi olla 1.001 -1.009. Tätä suurempi ominaispaino voi johtua kuivumisesta tai hypovolemiasta. Normaali, imevä varsa virtsaa 6 ml/kg tunnissa. Suonensisäisessä nesteytyksessä olevan, kriittisesti sairaan varsan arvioinnissa on tärkeämpää keskittyä kuitenkin nestetasapainoon (nesteytysvolyymien ja virtsan määrän ero). Eron tulisi olla pieni, ja siinä tulisi huomioida nestehävikki mm. ihon ja hengityksen kautta sekä ulosteen mukana. Jos virtsan määrä putoaa alle 66 %:iin nesteytyksen määrästä, tulisi asiaan puuttua pikaisesti verenkierron ja kudospesuusion ylläpitämiseksi (katsauksessa Galvin & Collins 2004).

Varsojen ylläpitotarve on 5-6 ml/kg/h balansoitua infuusionestettä (kirjassa Bernard & Barr 2011). Natriumbikarbonaattia sisältävää nestettä annettaessa tulee huolehtia, että varsan keuhkojen kaasunvaihto on normaalia. Muussa tapauksessa nesteen antaminen voi pahentaa varsan asidoosia, koska natriumbikarbonaatti muutetaan kehossa hiilidioksidiksi. Ylläpitonesteen määrää laskettaessa tulisi huomioida myös varsan saama ruokinta (kirjassa Brinsko ym. 2011). Helsingin Yliopistollisessa hevossairaalassa varsan ylläpitonesteen tarpeeksi lasketaan 120 ml/kg/vrk. Tavallisin käytettävä neste on ringerin asetaatti, mutta ringerin laktaatti sopii myös. (Anna Mykkänen, suullinen tiedonanto 2019) Parenteraalinen ruokinta voi johtaa hyperglykemian kautta sekundaariseen hypokalemiaan. Tässä tapauksessa kaliumlisä infuusionesteessä voi olla tarpeellista (katsauksessa Galvin & Collins 2004).

#### 7.4.2 Hypovoleemisen varsan nesteytys

Hypovoleeminen varsa, jolla kiertävän veren määrä on laskenut, tarvitsee kristalloidia 20 -80 ml/kg pikaisesti. Hypovoleemisen varsan nesteyttämismäärän voi laskea kahdella tavalla, joista kumpikin on lopulta melko yhtenevä. Shokkiannostuksessa varsan hypovolemia korjataan kristalloidilla nesteellä, jota annetaan 50- 80 ml/kg. Nestettä annetaan ensin ¼-1/2 osa mahdollisimman nopeasti, jonka jälkeen varsan tila uudelleenarvioidaan. Tarvittaessa annetaan nestettä vielä ¼ kokonaisannoksesta. Viimeinen neljännesosa nesteestä annetaan vain voimakkaasta hypovolemiasta kärsiville varsoille. Toinen tapa on antaa varsalle boluksena 1 litra kristalloidia (varsan arvioitu paino noin 50 kg, jolloin nestemäärä on 20 ml/kg). Varsan tila arvioidaan sen

jälkeen. Boluksia voi antaa yhteensä 3 kertaa. Varsoille, jotka painavat vähemmän kuin 50 kg, tulisi laskea määrä erikseen (20 ml/kg). Ponivarsoille 500 ml bolukset ovat usein riittäviä. Isot työhevosvarsat voivat tarvita aluksi 2 litran nesteboluksen (kirjassa Bernard & Barr 2011).

#### 7.4.3 Glukoosi

Varsa tarvitsee usein myös glukoosia suonensisäisesti osana hoitoa. Varsan glykokeenivarastot riittävät vain noin kahdeksi tunniksi syntymän jälkeen, jonka vuoksi sairaat varsat, jotka eivät ime, ovat hyvin alttiita hypoglykemialle (kirjassa Bernard & Barr 2011). Vähäisten glykokeenivarastojen lisäksi iskemiasta johtuva glukoosiaineenvaihdunnan kiihtyminen sekä endotoksemiasta johtuva katabolia voivat pienentää veren glukoosipitoisuutta (Mustikka ym. 2016). Osalla varsoista voi olla hyperglykemiaa kortisolin nousun fysiologisena seurauksena. Niin hypoglykemia kuin hyperglykemia ovat varsalle haitallisia. Varsan glukoosin määrää veressä tulisi mitata tästä syystä sairailta varsoilla tiheästi. Kohtalaisesti hypoglykeemisten varsojen verensokeri voi normalisoitua nopealla nestehoidolla ilman glukoosilisää. Ennen aikaisten varsojen sekä varsojen, joiden verensokeri on alhainen (< 3,4 mmol/l), nesteytykseen tulisi sisällyttää lisäglukoosin anto. Sairaalaolosuhteissa 50 % glukoosia (1 ml = 1,9 kcal) voidaan antaa tippalaskurin kautta erillään muusta nesteytyksestä. Lievästi hypoglykeemisillä varsoilla aloitusannos on 20 ml/h ja vakavasti hypoglykeemisille aloitetaan infuusio 50 ml/h annostuksella. Tallipraktiikassa on käytännöllisintä annostella 10 - 20 ml 50 % glukoosinestettä litraan muuta infuusionestettä (kirjassa Bernard & Barr 2011). Mustikka ym. (2016, Eläinlääkärilehti) julkaisussa todetaan, että verensokerin korjauksen tulisi perustua mitattuun glukoosiarvoon. Jos tämä ei ole mahdollista, voidaan glukoosia annostella varsalle shokkinesteytyksessä noin 4-8 mg/kg/min. Käytännössä 13 ml 30 % glukoosiliuosta sekoitetaan 1 litraan kristalloidista infuusionestettä, kuten Ringerin asetaattia. Neste voidaan antaa 20 minuutin aikana, jos varsa painaa 50 kg. Liian suuri glukoosipitoisuus johtaa muun muassa osmoottiseen diureesiin, hyponatremiaan ja hyperglykemiaan (Mustikka ym. 2016). Glukoosin bolustamista vältetään mahdollisuuksien mukaan. (Anna Mykkänen, suullinen tiedonanto 2019)

## 7.5 INOTROOPIT JA VASOPRESSORIT

Mikäli nesteytys ei itsessään riitä pitämään yllä riittävää verenpainetta ja kudospesuosiota, voidaan harkita inotrooppien ja vasopressoreiden käyttöä tilanteen korjaamiseksi. Inotrooppeja ja vasopressoreita ei tulisi käyttää kuin sairaalaolosuhteissa harkiten vasta nesteytyksen jälkeen (kirjassa Bernard & Barr 2011).

Inotroopit lisäävät sydämen supistuvuutta ja näin sydämen iskutilavuutta. Muun muassa inotrooppi dobutamiinia käytetään eläinlääketieteessä parantamaan kudosten hapensaantia. Inotrooppien käyttö ennen varsan riittävää nesteytystä voi johtaa takykardiaan ja täten sydänlihaksen lisääntyneeseen hapenkulutukseen. Jos sydänlihas ei saa tarpeeksi happea, voi tämä puolestaan johtaa sydämen rytmihäiriöihin. Koska on vaikeaa arvioida lääkkeiden yksilöllinen vaikutus ja kudospesuusion onnistuminen, tulisi hoitoa seurata tarkasti ja käyttää lyhytvaikutteisia lääkkeitä. Lyhytvaikutteiset lääkkeet vaativat niiden antamisen jatkuvana infuusiona. Lääkkeiden vääränlainen annostelu voi johtaa vakaviin seuraamuksiin, jonka vuoksi lääkkeet tulisi annostella tippalaskurin kautta (kirjassa Bernard & Barr 2011).

Vasopressorit vaikuttavat sileän lihaksen supistuvuuteen, etenkin pienissä valtimoissa. Valtimoiden supistuminen nostaa verenpainetta. Vasopressoreihin kuuluvat mm. noradrenaliini, adrenaliini ja dopamiini. Noradrenaliinia käytetään esimerkiksi ylläpitämään kudospesuosiota vasodilatorisessa shokissa. Noradrenaliinin käytön indikaatioita ovat merkittävästi alentunut systeemisen verenkierron vastus tai alhainen keskivaltimopaine, joka ei vastaa nesteytykseen tai inotrooppiin. Liiallinen annostelu voi johtaa vähentyneeseen sydämen iskutilavuuteen kohonneen äärisverenkierron vastuksen ja vähentyneen elinten peruusion vuoksi. Noradrenaliinia voidaan käyttää yhdessä dobutamiinin kanssa kirjassa (kirjassa Bernard & Barr 2011).

## 7.6 ÖDEEMA

Aivoödeemaa voi mahdollisesti vähentää dimetyylisulfoksidin eli DMSO:n tai mannitolin anto (kirjassa Bernard & Barr 2011). Camp ym. (1981) tutkivat DMSO:n

vaikutusta aivoödeemaan albiinokaneilla. Kaneille aiheutettiin aivoödeema kryogeenisesti eli jäähdyttämällä tai kryogeenisen ja metabolisen blokkerin, 6-aminonikotinamidin, yhdistelmällä. DMSO:lla ei havaittu olevan vaikutusta aivoödeemaan niillä kaneilla, joille ödeema oli aiheutettu pelkästään kryogeenisesti. Sen sijaan DMSO:lla oli turvotusta vähentävä vaikutus yhdistelmällä aiheutetulla aivoödeemalla.

Mannitolia voidaan antaa vain, jos tiedetään, ettei aivoverenvuotoa esiinny. Muussa tapauksessa hypertoninen neste voi pahentaa turvotusta (kirjassa Bernard & Barr 2011). Mannitoli saa aikaiseksi osmoottisen gradienttimuutoksen plasman ja aivosolujen välille. Sen ansiosta nestettä imeytyy aivojen ekstrasellulaaritalasta verisuonistoon, jonka seurauksena aivoödeema vähenee. Aivoödeema voi pahentua, jos aivoverisuonieste on vaurioitunut (katsauksessa Shawkat ym. 2012). Rotilla tehdyssä tutkimuksessa mannitoli vähensi hypoksis-iskeemisessä vauriossa aivoödeemaa, mutta aivovaurion lopulliseen laajuuteen sillä ei ollut vaikutusta kontrolliryhmään verrattuna (Mujsc ym. 1990). Mannitolilla on myös useita haittavaikutuksia, kuten hypotensio, hypovolemia, metabolinen asidoosi ja hypernatremia (katsauksessa Shawkat ym. 2012).

## 7.7 ANTIMIKROBILÄÄKKEET

Heikkokuntoisilla varsapotilailla olisi syytä harkita laajakirjoisten antibioottien käyttöä sekundaaristen bakteeri-infektioiden varalta (kirjassa Bernard & Barr 2011). Suomessa Ruokavirasto on tehnyt mikrobilääkesuositukset eri eläinten tavanomaisimpiin bakteerien aiheuttamiin sairauksiin. Ensisijaisena hoitona varsojen neonataalisairauksiin, kuten sepsikseen, ovat bentsyylipenisilliini tai ampisilliini yhdistettynä gentamysiinin kanssa tai trimetopriimi- sulfonamidit. Toissijaisena antimikrobilääkkeenä sepsikseen on keftiofuuri ja doksisykliini. Keftiofuuria suositellaan käytettäväksi ainoastaan herkkyysmäärittelyn perusteella (Ruokavirasto 2016). Gentamysiini on potentiaalisesti munuaistoksinen. Sen vuoksi gentamysiinin

kohdalla tulisi käyttää kerran vuorokaudessa annostelua munuaisvaurion riskin pienentämiseksi (katsauksessa Randjelovic ym. 2017).

Mustikka ym. tekemässä tutkimuksessa (2016) Yliopistollisessa hevossairaалassa kaikista vuosina 2010 - 2013 mikrobilääkkeillä hoidetuista neonatalivarsoista 82 %:a hoidettiin bentsyylipenisilliinatriumin ja gentamysiinin yhdistelmällä. Toiseksi eniten käytettiin trimetopriimin ja sulfadiatsiinin yhdistelmää. Muita käytettyjä lääkkeitä olivat metronidatsoli, keftiokuuri, doksisykliini, enrofloksasiini, prokaiinipenisilliini, ampisilliini yhdistettynä gentamysiinin kanssa sekä rifampisiinin ja makrolidin yhdistelmät.

## 7.8 MAHAHAAVA

Varsoilla mahahaava on yleinen ongelma, sen esiintyvyys on 25 %:sta jopa 57 %:iin. Mahahaavalle voi altistaa mm. hypoksia, fysiologinen stressi, viivästynyt mahalaukun tyhjeneminen, pidentynyt ruokintaväli, pieni ruokamäärä ja pidentynyt makaaminen. Tämän takia HIE-varsan hoidossa huomioidaan mahdollinen mahahaavan kehittyminen. Myös tulehduskipulääkkeet lisäävät riskiä. Oireita ovat esimerkiksi syömättömyys, hampaiden narskuttelu, lisääntynyt syljeneritys, selällä makuu ja ähky. Varsoilla voi olla myös ripulia. Varsa voi kuolla äkillisesti mahalaukun tai duodenumin eli pohjukaissuolen perforaatioon ilman aiempia merkkejä mahahaavasta. Tämän vuoksi olisi hyvä hoitaa ennaltaehkäisevästi varsat, joilla on riski mahahaavaan (Lewis 2003).

Hoito perustuu mahahappojen erityksen vähentämiseen, joko käyttämällä histamiini tyyppi 2- eli H<sub>2</sub>-antagonisteja, kuten ranitidiinia tai simetidiinia, tai protonipumpun estäjiä, kuten omepratsolia (Lewis 2003). H<sub>2</sub>-antagonistien imeytyminen on hevosilla melko heikkoa, joten hoitovaste on ollut vaihtelevaa. Tämän vuoksi omepratsoli on mahdollisesti paras vaihtoehto mahahaavan hoitoon. Sukralfaattia voi antaa yhdessä mahahappoestäjien kanssa (kirjassa Brinsko ym. 2011).

## 7.9 KOFEIINI JA DOKSAPRAAMI

HIE-varsat voivat kärsiä epänormaalin alhaisesta hengitysfrekvenssistä tai ajoittaisista hengityskatkoksista, jotka voivat johtaa vakavaan respiratoriseen asidoosiin. Tämä johtuu hengityskeskuksesta olevien kemoreseptorien kyvyttömyydestä tunnistaa hyperkapniaa. HIE:stä kärsivillä ihmisvauvoilla ja rotanpoikasilla on todettu hyperkapnian aiheuttavan asidoosia sekä vasodilataatiota aivoissa. Tämä voi johtaa mm. päänsisäisiin verenvuotoihin, huonontuneeseen aivojen verenkierron itsesäätelyyn ja näin ollen aivojen iskemiaan sekä aivovaurioihin. Hypokapnia voi aiheuttaa aivovaurioita myöskin. Tämän johdosta on tärkeää pitää hiilidioksidin osapaine normaalirajoissa (Giguère ym. 2008).

Kofeiinia käytetään ensisijaisena lääkkeenä ihmisvauvojen apnean hoidossa. Kofeiini stimuloi hengityskeskusta, vahvistaa pallean supistuvuutta sekä on antagonisti adenosiinille, joka aiheuttaa puolestaan hengityksen heikentymistä. Doksapraami stimuloi suoraan medullaarista hengityskeskusta ja mahdollisesti aktivoi sitä myös reflektorisesti aortan ja karotiksen kemoreseptoreiden kautta (Giguère ym. 2008).

Vaikka kofeiinin ja doksapraamin tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkitusti juuri testattukaan HIE-varsojen hoidossa, niiden käyttöä suositellaan monessa artikkelissa sekä kirjallisuudessa. Annostukset ovat ekstrapoloitu ihmisten tutkimuksista (Giguère ym. 2008).

Giguère ym. (2008) tekemässä tutkimuksessa todettiin, että doksapraami on kofeiinia tehokkaampi lääke nopeaan hyperkapnian korjaukseen HIE-varsoilla. Doksapraamia annosteltiin tutkimuksessa annostuksella 0,02-0,05 mg/kg/h jatkuvana suonensisäisenä infuusiona, kun taas kofeiinia annettiin suun kautta tai nenänieluletkun kautta aloitusannostuksella 7,5 - 12 mg/kg, jonka jälkeen jatkettiin 2,5-5 mg/kg päivittäisellä annostuksella. Tutkimuksen vahvuutta heikensi mm. potilaiden pieni määrä.

Helsingin Yliopistollisessa hevossairaalassa varsoille annetaan tarpeen vaatiessa kofeiinia tabletteina annostuksella 10 mg/kg per rectum. (Anna Mykkänen, Suullinen tiedonanto 2019)

## 7.10 ANTIOKSIDANTIT JA MAGNESIUM

Varsoilla on kokeiltu muun muassa dimetyylisulfioksidia (DMSO), E-, C- ja B1-vitamiinia, magnesiumsulfaattia sekä allopurinolia tukihoitokeinoina vähentämään hapenpuutteen haitallisia vaikutuksia (katsauksessa Galvin & Collins 2004).

### 7.10.1 Dimetyylisulfoksiidi eli DMSO

DMSO:lla on antioksidanttisia ja anti-inflammatorisia vaikutuksia. Lisäksi se ehkäisee glutamaatin indusoimaa solukuolemaa, vähentää ödeemaa sekä estää verihiutaleiden toisiinsa takertumista. Bardutzky ym. (2005) tutkivat DMSO:n hermosoluja suojaavia ominaisuuksia iskeemisillä hiirillä. Hiirille aiheutettiin iskemia ligatoimalla hiirien keskiaivovaltimo oikealta puolelta. DMSO:ta annettiin infuusiona eri aikoina (3 ryhmää) yhteensä 1,5 g/kg. DMSO vähensi infarktin laajuutta 65 %:lla, kun se annettiin 20 tuntia ennen ligatointia, 44 %:lla annettuna 1 tunti ligatoinnin jälkeen sekä 17 %:lla annettuna 2 tuntia ligatoinnin jälkeen. DMSO:n vaikutuksia iskemian hoidossa on tutkittu aiemmin mm. kissoilla, apinoilla ja koirilla. Tulokset ovat olleet ristiriitaisia. DMSO:n haittavaikutuksia ovat mm. hypernatremia, nesteylikuormitus ja hemolyysi. Haittavaikutuksia on raportoitu lähinnä korkeilla infuusioannoksilla ja suurilla pitoisuuksilla (Bardutzky ym. 2005)

### 7.10.2 Vitamiinit

Vitamiineista arvellaan olevan hyötyä HIE:n hoidossa. Vitamiinit E ja C ovat antioksidantteja. Tiamiinilla taas on mahdollisesti ehkäisevä vaikutus glutamaatin indusoimiin solukuolemiin (katsauksessa Galvin & Collins 2004). Rotilla tehdyssä tutkimuksessa on havaittu, että tiamiinin puutos vähentää glutamaatin takaisinottoa (Carvalho ym. 2006).

### 7.10.3 Magnesium

Magnesium on NDMA eli N-metyyli-D-aspartaatti – reseptorin antagonisti. NMDA vaikuttaa solun kalsiumin sisäänottoon (katsauksessa Galvin & Collins 2004).

Magnesium pienentää myös tulehduksellisten sytokiinien määrää sekä verihiutaleiden yhteenliittymistä ja on välttämätön glutationin synteesissä. Glutationi toimii muun muassa antioksidanttina. Vastasyntyneillä rotanpoikasilla tehdyssä tutkimuksessa magnesiumin anto inhiboi hermosolujen apoptoosia vähentämällä kaspasi 3 ja TUNEL (terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT) mediated dUTP nick end labelin) -

positiivisia soluja (katsauksessa Wu ym. 2015). TUNEL on laajasti käytetty metodi pirstoutuneen DNA:n tunnistamiseen, joka on merkki apoptoosista. Türkyilmaz ym. (2002) tutkimuksessa rotanpoikasilla havaittiin magnesiumin annon ennen vauriota vähentävän apoptoosia hippokampusissa. Vaurion jälkeen annettuna magnesiumilla ei näyttänyt olevan vaikutusta. Ihmistutkimuksissa magnesiumista on ollut hyötyä annettuna vain ennen vauriota. Yhdessä tutkimuksessa oletettiin magnesium-infuusion vähentäneen HIE-varsojen kohtauksia (katsauksessa Galvin & Collins 2004).

#### 7.11 MADIGAN SQUEEZE

Aleman ym. (2017) ovat tutkineet HIE-varsojen hoitoa puristus- eli nk. squeeze-menetelmällä. Heidän mukaansa viimeisimmissä tutkimuksissa on löytynyt yhteys HIE-varsan oireisiin hapenpuutteen ja iskemian lisäksi varsan syntymän jälkeisillä korkeilla kohdun sisäisten neuromodulaattorihormonien eli neurosteroidien pitoisuuksilla (mm. progesteroni, pregnanoloni, androstenedioni, dehydroepiandrosteroni ja epitestosteroni). Näiden neuropeptidien uskotaan pitävän varsaa unenkaltaisessa tilassa kohdussa.

Kohdussa varsa pysyy unenkaltaisessa, tiedottomassa tilassa viimeiset 75 % tiineydestä. Tilan tarkoituksena on mm. vähentää varsan liikkumista ja näin suojella tammaa vaurioilta, joita voisi syntyä varsan pitkien jalkojen liikkeestä. Tiedottoman tilan saa aikaiseksi useampi nk. neuroinhibiittoristeroidi, kuten adenosini, progesteroni, allopregnanoloni, pregnaloni, prostaglandiini D2 ja istukan neuroinhibitoriset peptidit. Lisäksi lämpö, kelluminen ja pehmeä kosketus stimuloivat uneliaisuutta (Aleman ym. 2017).

On esitetty hypoteesi, että varsan tajunnantason muutos kohdun uneliaasta kohdunulkoisen virkeän tilaan tapahtuu synnytyksen aikana, kun varsa on synnytyskanavassa puristuksissa noin 20 minuutin ajan synnytyksen toisessa vaiheessa (Aleman ym. 2017).

Vastasyntynyt varsa on hyvin herkkä puristavalle paineelle. Kun varsaa puristetaan käsin tiukasti, varsa lyhyistyy ja menee tiedottomammaksi. Kokeellisesti on havaittu



terveiden, normaalien varsojen menevän nopeasti makuulle ja uneliaaksi, nukkuen lyhytaaltoista unta, kun niiden keskiosaa puristettiin köydellä (Kuva 2). Varsat heräsivät pikaisesti, kun paine poistettiin. Hormonaaliset muutokset tapahtuivat 20 minuuttia puristuksen jälkeen, jolloin mitattiin lisääntynyt ACTH:n eli adrenokortikotroopin, dehydroepiandrosteronisulfaatin sekä androstenedionin nousu. Mahdollisesti puristuksesta aiheutuvasta varsan nukahtamisesta on ollut evolutiivista hyötyä, jotta varsa olisi mahdollisimman liikkumatta synnytysvaiheessa synnytyskanavassa (Aleman ym. 2017).

Tutkimuksen mukaan varsoilla, joille tehtiin nk. Madigan squeeze-hoito, oli merkittävästi nopeampi ja korkeampi paranemisprosentti eri ajankohtina kuin vastaavasti ilman hoitoa jääneillä varsoilla. Tutkimukseen osallistui 195 varsaa, jotka jaettiin 2 ryhmään, squeezed (87) ja non-squeezed (108). Lisäksi varsoille annettiin tarvittaessa muuta tukihoitoa, kuten plasmaa, enteraalista tai parenteraalista ruokintaa ja antibiootteja. Varsoilla, joille tehtiin puristushoito, oli 3.7 kertaa suurempi todennäköisyys parantua verrokkiryhmäänsä nopeammin. Lisäksi 20 minuuttia puristushoidetuilla varsoilla oli nopeampi ja korkeampi paranemisprosentti eri ajankohtina. Molemmissa ryhmissä kokonaisselviytymisprosentti oli 86 % (squeezed) ja 87 % (non-squeezed). Tämä on samassa linjassa muiden tutkimusten kanssa, joissa selviämispotentiaali on ollut noin 80 % luokkaa (Aleman ym. 2017). Puristushoito ei vaikuta eloonjäämisprosenttiin, mutta näyttäisi tutkimuksen mukaan nopeuttavan toipumista.

Kontraindikaatiot hoidolle ovat mm. hengitysvaikeus, lihashermosairaudet kuten botulismi, kardiomyopatiat sekä murtuneet kylkiluut (Aleman ym. 2017).

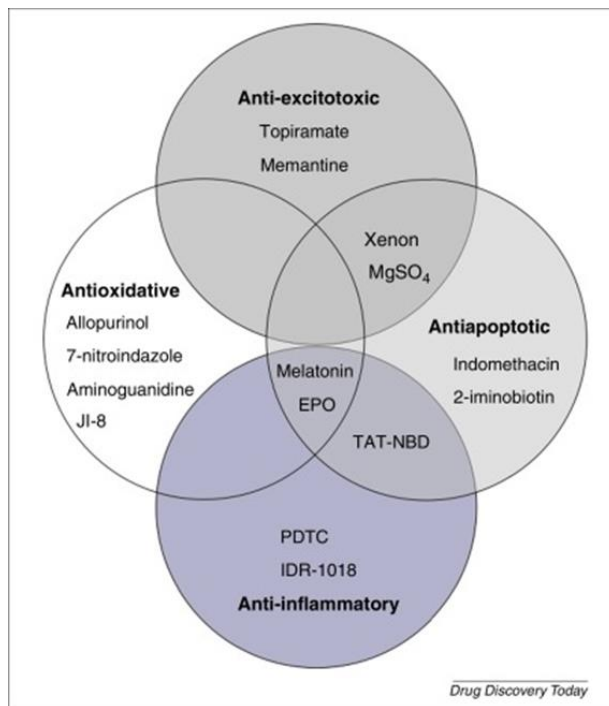


**Kuva 2.** Varsa nukahtaa, kun sen vartalon keskiosaa puristetaan köydellä. Tämä on nk. Madigan squeeze-tekniikka. ([www.equimanagement.com](http://www.equimanagement.com))

## 8 IHMISILLÄ TUTKITTUJA HOITOJA

Ihmisillä on HIE:n hoidossa tutkittu mm. hypotermiaa ja erilaisia yhdisteitä, joilla on anti-inflammatorisia, antioksidatiivisia, antiapoptoottisia tai antiieksitotoksisia ominaisuuksia (kuva 2). Näitä ovat mm. erytropoietiini, melatoniini ja desferrioksamiini (katsauksessa Dickey ym. 2011). Prekliinisiä ja varhaisia kliinisiä kokeita on tehty liittyen myös xenoniin, allopurinoliin, iminobiotiiniin ja topiramaattiin (katsauksessa Lee ym. 2017). Osalla yhdisteistä on useampia ominaisuuksia (kuva 2).

Tutkimuksen alla ovat lisäksi memantiini, TAT-NBD peptidi, PDTC, IDR-1018, aminoguanidiini, indometasiini, 7-nitroindatsoli, JI-8, BDNF, IGF-1, bFGF sekä mesenkymaaliset kantasolut (katsauksessa Lee ym. 2017). Näitä ei käsitellä tarkemmin tässä kirjallisuuskatsauksessa.



**Kuva 2.** Hermostojen vauriota estäviä yhdisteitä hypoksisessa iskeemisessä aivovauriossa. (Katsauksessa Wu ym. 2015)

## 8.1 HYPOTERMIA

Ihmisillä hypotermia on ensisijainen, tehokkain ja laajimmin saatavilla oleva, aivoihin keskittynyt hoito HIE:en, jolla on tutkitusti positiivista vaikutusta niin lyhyt- kuin pitkäaikaisesti. Monissa kehittyneissä maissa HIE-potilaiden hoitoprotokolla on viilentää potilas 6 tunnin sisään syntymästä 33 - 34 celsiusasteeseen noin 72 tunniksi. Sen jälkeen potilas lämmitetään hitaasti asteittain normaalilämpöön noin 0,25 - 0,5 celsiusasteen tuntinopeudella 12 tunnin sisään. Vaikka hypotermian aivoja suojaavaa vaikutusta ei täysin tunnetakkaan, prekliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että se vähentää hypoksiasta johtuvaa tulehdusta, sytotoksista ödema, oksidatiivista stressiä, eksitotoksisuutta, energiahäiriöitä, sekä niistä johtuvaa hermosolujen tuhoutumista. Hoito ei kuitenkaan tarjoa täydellistä suojaa HIE:n aiheuttamia vaurioita vastaan, ja noin puolella hoidetuista potilaista jää lieviä tai vakavia neurologisia ongelmia. Hypotermian rajoitukset suojata aivoja vaurioilta kokonaan voivat johtua osittain sen sivuvaikutuksista sekä kehittyvien aivojen lämmittämisestä takaisin normaalilämpöön. Liian nopea lämmittäminen johti tutkimuksessa sioilla aivokuoressa tapahtuvaan

apoptoosiin. Hypotermiahoidon haittavaikutuksia ovat mm. sydämen rytmihäiriöt, elektrolyyttien epätasapaino, veren hyytymishäiriöt ja leukopenia (katsauksessa Lee ym. 2017).

## 8.2 ERYTROPOIETIINI

Erytropoietiinilla eli EPO:lla on tiedetty olevan hermosolua suojaavia vaikutuksia jo 15 vuoden ajan (katsauksessa Dickey ym. 2011). EPO vaikuttaa reseptorivälitteisesti aktivoiden useita solunsisäisiä signaaleja, mm. Janus kinaasi/Stat 5:n, joka vähentää solujen apoptoosia. EPO:lla on myös anti-inflammatorisia, antioksidanttoksisia sekä antioksidanttisia vaikutuksia. EPO stimuloi kasvutekijöitä ja tehostaa neurogeneesiä, angiogeneesiä sekä pitkän aikavälin muokkautuvuutta (Wu 2012). Vastasyntyneillä rotilla tehdyssä tutkimuksessa lääkemuoitoisen rekombinantti EPO:n eli rEPO:n antaminen lisäsi mm. revaskularisaatiota ja neurogeneesiä (katsauksessa Dickey ym. 2011). Kumral ym. (2004) tutkivat EPO:n vaikutusta neurologisiin suorituksiin hapenpuutteesta kärsineillä rotilla. Seitsemän päivän ikäisille rotille aiheutettiin hypoksinen iskemia ligatoimalla niiltä vasen kaulavaltimo sekä pitämällä niitä tästä kahden tunnin päästä hypoksisessa ympäristössä 2,5 tunnin ajan. EPO:a annettiin yksi annos heti hypoksia-jakson jälkeen. Kun rotanpoikaset olivat 22 päivän ikäisiä, oppimiskokeena käytettiin Morris water-labyrinttia. Oppimiskoe uusittiin viikolla 20, kun aivojen katsottiin olevan täydellisesti kehittyneet. Tutkimuksessa todettiin EPO:n parantavan pitkän aikavälin neurologisia suorituksia. Lisäksi EPO pienensi merkittävästi aivovauriota.

Nykyään ollaan huolestuneita mahdollisista EPO:n käytön haittavaikutuksista. Aikuisilla EPO:a saaneilla ihmisillä on todettu suurempi kuolleisuus ja suuremmat riskit vakaviin komplikaatioihin, kuten aivoverenvuotoon ja veritulppiin (katsauksessa Dickey ym. 2011). Wu ym. (2012) tekemässä tutkimuksessa ei EPO:lla havaittu olevan kuitenkaan haittavaikutuksia vastasyntyneiden HIE:n hoidossa. Ihmisen rEPO:n käyttö hevosen hoidossa on riski mahdollisen vasta-ainemuodostuksen vuoksi, josta voi aiheutua luuytimen punasolutuotannon häiriö ja vakava anemia (katsauksessa Dickey ym. 2011).

### 8.3 MELATONIINI

Melatoniinin tehoa HIE:n hoidossa on testattu niin ihmisillä kuin eläimilläkin. Tutkimukset ovat osoittaneet, että se vähentää hypoksiasta ja iskemiasta johtuvia vaurioita ja on turvallinen käyttää. Melatoniini on neuroendokriininen molekyyli, jonka vapautumista verenkiertoon säätelee valon määrä. Se läpäisee helposti mm. aivoveriesteen sekä istukan, ja vaikuttaa sekä reseptorivälitteisesti että muilla mekanismeilla sääten genien ekspressiota. Melatoniini edesauttaa hermotukikudoksen ja hermosolujen kehitystä. Sillä on myös anti-inflammatorisia, antiapoptoottisia ja antioksidanttisia vaikutuksia. Melatoniini vähentää mm. kaspaasi-3-aktivaatiota, Bad- (B-cell lymphoma 2-associated death promoter) ja Bax- (B-cell lymphoma 2-associated death promoter) proapoptoottisten proteiinien määrää sekä säätelee GABA- ja glutamaattireseptoreita. Lampailla on havaittu melatoniinin niin ennen syntymää kuin poikimahetken läheisyydessä annettuna vähentävän oksidatiivista stressiä ja soluvaurioita ja solukuolemaa sikiön aivoissa (Hendaus ym. 2016). Welin ym. (2007) tekemässä tutkimuksessa 15 lampaalle laitettiin anestesiassa sikiön napanuoran ympärille ilmalla täyttyvä sulkurengas. Anestesiasta 2-4 päivän päästä sikiöille aiheutettiin hypoksia täyttämällä sulkurengas 23,5 minuutiksi. Ryhmä jaettiin kahteen osaan, ja toisen ryhmän sikiöille annettiin melatoniinia suonensisäisesti 20 mg/kg/h (1 ml/h) 10 minuuttia reperfuusion alkamisesta ja sitä jatkettiin yhteensä 6 tuntia. Tutkimuksessa todettiin melatoniinin vähentävän aktiivisten mikrogliasolujen määrää ja 8-isoprostaanin tuottoa. Isoprostaneja syntyy kudoksissa, kun vapaat radikaalit hapettavat solukalvojen fosfolipidejä. Melatoniinia saaneilla oli myös vähemmän TUNEL - positiivisia soluja aivojen valkoisessa osassa, joka viittaa vähentyneeseen solukuolemaan. Verrokkiryhmään verraten melatoniinia saaneilla verenpaineen nousu normaaliksi kesti taas pidempään.

Robertson ym. (2013) tutkivat hypoksis-iskeemisen aivovaurion aiheutetuilla sioilla melatoniinin hyötyvaikutuksia yhdistettynä hypotermiaan. Melatoniinia annettiin eri annostuksilla, joista annostelu 5 mg/kg/ h todettiin turvalliseksi eikä se aiheuttanut hypotensiota, kuten suuremmat annostelut. Tutkimus osoitti, että melatoniinin plasmapitoisuus oli 10 000 kertaa korkeampi hypotermialla ja melatoniinilla hoidetuilla verrattuna pelkästään hypotermialla hoidettuihin. Melatoniini pienensi hypoksis-

iskeemistä aivovauriota aivojen harmaassa materiaalissa mm. MRS- kuvantamisen (magneettinen resonanssi spektroskooppi) avulla arvioituna. Tutkimuksissa lampaalla ja rotalla on havaittu, että melatoniinin anto emälle ennen synnytystä vähensi sikiön tulehdus- sekä apoptoosimarkkereita (katsauksessa Dickey ym. 2011).

#### 8.4 DEFEROKSAMIINI

Iskemian jälkeisen reperfuusion seurauksena muodostuu superoksidia ja vetyperoksidia. Ne voivat muodostaa raudan kanssa haitallisia yhdisteitä kuten hydroksyyliiradikaaleja, jotka stimuloivat aivojen lipidien peroksidaatiota eli hapettumista (Palmer ym. 1994). Vastasyntyneen aivot ovat erityisen alttiita vaurioille niiden korkean lipidikonsentraation, korkean hapen kulutuksen, muuttuneen antioksidanttitasapainon sekä suurentuneen proteiineihin sitoutumattoman vapaan raudan saatavuuden vuoksi. Deferoksamiini muodostaa raudan kanssa kompleksin vähentäen näin vapaan raudan määrää ja täten vapaiden radikaalien syntymistä (katsauksessa Dickey ym. 2011). Deferoksamiinin tehoa hypoksis-iskeemisen vaurion hoidossa on tutkinut mm. Palmer ym. (1994) rotanpoikasilla tehdyssä tutkimuksessa. Tutkimuksessa rotanpoikasilta ligatoitiin oikea kaulavaltimo ja niitä pidettiin hypoksisessa ympäristössä 2,25 tunnin ajan. Osa rotanpoikasista sai nahan alle 100 mg/kg deferoksamiinimesylaattia tästä 5 minuutin kuluttua. Osa rotanpoikasista (71) tapettiin 42 h kuluttua tästä ja osa poikasista (63) 23 päivän päästä. Niiden aivot tutkittiin vaurioiden varalta mm. mittaamalla aivojen vesipitoisuutta, aivopuoliskoja ja aivopuoliskojen mittojen suhdelukua. Myös deferoksamiinin pitoisuutta veressä ja aivoissa mitattiin. Tutkimuksessa todettiin, että deferoksamiinia saaneilla rotanpoikasilla oli lievemmat aivovauriot verrokkiryhmään nähden. Tutkimuksessa pohdittiin kuinka iso rooli raudalla on reperfuusioaurioissa. In vitro-tutkimukset ovat osoittaneet, että deferoksamiinilla on myös muita potentiaalisia neuroprotektiivisiä ominaisuuksia. Deferoksamiinin vaikutus voi raudansitomisen lisäksi perustua solumyrkky peroksinitriitin inhibitioon (Palmer ym. 1994). Deferoksamiinin on todettu vähentävän myös eksitotoksiinien, glutamaatin ja aspartaatin määrää nahanalaisesti annosteltuna (katsauksessa Dickey ym. 2011). Deferoksamiini jakautuu epätasaisesti

elimistöön. Mittauksissa todettiin jopa 70 % suuremmat pitoisuudet aivoissa verrattuna veressä mitattuihin pitoisuuksiin. Tutkimuksessa käytettiin annostuksia pohjautuen aiempiin eläinkokeisiin. Tutkimuksessa ei näin ollen selvinnyt olisiko suuremmalla annostuksella hyöty- vai haittavaikutuksia (Palmer ym. 1994).

## 8.5 XENON

Euroopassa Xenon on hyväksytty lääke yleisanestesiaan. Tutkimuksissa on saatu rohkaisevia tuloksia sen ominaisuudesta potentiaalisena hermosoluja suojaavana yhdisteenä. Xenon on glutamaatin NMDA- reseptorin antagonistti eli reseptorinsalpaaja. Se ajatellaan aktivoivan myös antiapoptoottisia tekijöitä, kuten Bcl-xL:ää ja Bcl-2:sta. Xenon toimii parhaiten yhdistettynä hypotermia-hoidon kanssa, yksinään käytettynä sillä ei ole huomattu olevan tehoa. Kaasun käytön haittapuolena on sen korkea hinta ja tarvittava erikoislaitteisto (katsauksessa Dickey ym. 2011).

## 8.6 ALLOPURINOLI

Aivojen verisuonten endoteelisolut voivat muodostaa superoksideja ksantiinioksideasin aktivaation, prostaglandiini-aineenvaihdunnan ja vaurioituneiden mitokondrioiden avulla (Palmer ym. 1993). Ksantiinioksideasi reagoi puriinin hajoamistuotteiden kanssa muodostaen oksidantteja. Allopurinoli on ksantiinioksideasi-inhibiittori (katsauksessa Galvin & Collins 2004). Palmer ym. (1993) tehdyssä tutkimuksessa rotanpoikasilla todettiin, että 15 minuuttia vaurion jälkeen annettu allopurinoli korkealla annoksella (135 mg/kg) vähensi akuuttia aivoödeemaa sekä pitkän aikavälin aivovauriota. Sianporsilla tehdyssä tutkimuksessa allopurinolin annon todettiin inhiboivan puriinin pitoisuuden pienenemistä hypoksisissa olosuhteissa sekä nostavan merkittävästi adenosiinin ja inosiinin pitoisuutta aivokudoksessa. Adenosiinilla ajatellaan olevan potentiaalisesti tehoa hypoksis-iskeemisen vaurion ehkäisemisessä. Adenosiini edistää aivoverisuonten vasodilataatiota iskemiassa. Se mahdollisesti myös inhiboi hermovälittäjäaineita kuten glutamaattia ja aspartaattia (Marro ym. 2006). Ihmisvauvoilla tehdyn kolmen kliinisen

kokeen meta-analyysin mukaan kokeissa ei havaittu allopurinolin (40 mg/kg) annolla olevan hyötyä HIE:n hoidossa (katsauksessa Wu ym. 2015).

## 8.7 IMINOBIOTIINI

2-Iminobiotiini (2-IB) on biotiinianalogi, jota kutsutaan myös nimellä vitamiini H tai B7. In vitro-tutkimuksissa on osoitettu, että 2-IB on selektiivinen inhibiittori hermovälitteiselle ja indusoidulle typpioksidisynteetille (Zitta ym. 2018). Typpioksidisynteesi saa aikaiseksi typpioksidin ja toksisten peroksinitriitin ja nitrosylaatti-GAPDH:n muodostumista. Nämä stimuloivat p38 mitogeeni-aktivoivaa proteiinikinaasia (p38 MAPK). Se aktivoi taas transkriptiota faktoreille, jotka menevät tumaan ja aikaansaavat hermosolun vaurion ja apoptoosin (Filippi ym. 2018). 2-Iminobiotiinilla epäillään olevan myös antioksidatiivista tehoa (Zitta ym. 2018). Van den Tweel ym. (2005) tekemässä tutkimuksessa tutkittiin mm. 2-iminobiotiinin eri annosten tehoa rotilla hypoksia-iskemian hoidossa. Tutkimuksessa todettiin, että merkittävin neuroprotektiivinen annos 2-iminobiotiinia oli 30 mg/kg päivässä.

## 8.8 TOPIRAMAATTI

Topiramaatti on kohtaustenestolääkitys, jota käytetään laajasti niin aikuisilla kuin lapsillakin. Sen biosaatavuus on korkea ja se on hyvin siedetty (Filippi ym. 2018). Tutkimuksia on tehty mm. rotilla, hiirillä ja ihmisillä (Guerrini & Parmeggiani 2006). Hevosen ruoansulatuskanavan erilaisen anatomian vuoksi topiramaatin biosaatavuutta tulisi tutkia myös hevosilla. Topiramaatti toimii useamman mekanismin kautta, kuten inhiboimalla AMPA- ja kainaatireseptoreita (Filippi ym. 2018). Tämän johdosta se on potentiaalinen hermosolujen suojaaja. Rotilla, gerbiileillä ja porsailla tehdyissä tutkimuksissa on osoitettu, että topiramaatti vähentää suonensisäisesti, intraperitoneaalisesti tai suun kautta annosteltuna tilapäisessä aivoverenkiertohäiriössä aivojen vauriota. Topiramaatti toimii annosriippuvaisesti joko



yksin annosteltuna tai käytettynä yhdessä hypotermiahoidon kanssa. Topiramaatilla on suurempi turvamarginaali terapeuttisen ja neurotoksisen annoksen välillä kuin muilla epilepsialääkkeillä (Filippi ym. 2018).

## 9 ENNUSTE

Tutkimukset osoittavat, että varsoista, joilla on komplisoimaton HIE, jopa noin 70 - 80 % selviää (katsauksessa Tennent-Brown ym. 2015). Kun varsa on kuntoutunut, ei pitkän ajan vaikutusta kasvuun ja kehitykseen näytä olevan. Alkuperäisen aivovaurion vakavuus sekä ödeeman ja solutuhon kehitys vaikuttavat prognoosiin. Jos aivovaurio johtaa laajentuneisiin, reagoimattomiin ja tuijottaviin pupilleihin, on ennuste huono (kirjassa Bernard & Barr 2011). Samanaikainen sepsis, vakavat kohtaukset ja hoitoon vastaamattomuus 5 päivän sisällä heikensivät tutkimuksessa ennustetta (katsauksessa Tennent-Brown ym. 2015). Monet keskushermostoperäisistä oireista kärsivät varsat paranevat kuitenkin hyvällä tukihoitolla (kirjassa Bernard & Barr 2011).

HIE-varsat voidaan jakaa kahteen ryhmään ennustetta arvioitaessa. Ensimmäisen ryhmän varsojen synnytys sujuu normaalisti, ja varsoissa ei havaita syntymän jälkeen poikkeavaa. Oireet alkavat yleensä 24 tunnin sisään syntymästä. Toisessa ryhmässä synnytys on poikkeava, varsat ovat heikkoja ja mahdollisesti makaavia. Jälkimmäisen ryhmän varsoilla on huomattavasti huonompi ennuste ensimmäiseen ryhmään verrattuna (katsauksessa Galvin & Collins 2004).

Lyle-Douglas ym. (2017) tekemässä tutkimuksissa 94 neonataalisesta enkefalopatiasta kärsivästä varsasta 75 varsaa kotiutettiin (79,8%) ja 19 varsaa kuoli (4) tai lopetettiin (15). Tekijät, jotka vaikuttivat negatiivisesti ennusteeseen, olivat seerumin korkea kalsiumpitoisuus, seerumin alhainen alkaalisen fosfataasin eli AFOS:n aktiivisuus, kyljellään makuu, muiden sairauksien määrä sekä vasopressoreiden ja inotrooppien käyttö. Niistä varsoista, jotka eivät selvinneet, 11 varsalla oli vakava keuhkokuume tai muu levinneen sepsiksen muoto tai sepsikseen liittyvä komplikaatio kuten

laskimoveritulppa. Muita sairauksia olivat pneumonia (17 varsaa), ennenaikaisuus tai kypsymättömyys (12), avoin urachus eli virtsarakko-napafisteli/napatulehdus (11), jalkojen asentovirhe (9), ähky (4) ja revennyt virtsarakko (3). Varsoilla, joilla käytettiin vasopressoreita, oli 19 kertaa todennäköisempi riski kuolla, kuin niillä varsoilla jotka eivät saaneet sitä. Matalalla verenpaineella voidaan olettaa olevan siis yhteys kuolleisuuteen.

Maailmanlaajuisesti hypoksiseen iskeemiseen enkefalopatiaan sairastuvien ihmisten määrä on noin 0,38 %, kun varsoilla se on 1-2 % luokkaa (katsauksessa Gold 2015). Lievästi tautiin sairastuneista vauvoista kuolee noin 10 %, vakavasti sairastuneista taas jopa 60 %. Lievistä tapauksista noin 30 %:lla ja vakavista tapauksista 100 %:lla tulee pysyviä neurologisia puutoksia, tärkeimpänä cp-vamma (katsauksessa Gold 2015, Filippi ym. 2018). Vakavasti vaurioituneilla varsoilla on vauvojen lailla heikko ennuste, mutta pitkän aikavälin ennuste taas on huomattavasti parempi. Iso ero varsojen ja vauvojen ennusteessa on monisyinen, mm. varsojen varhaiskypsyys syntymähetkellä voi vaikuttaa siihen (katsauksessa Gold 2015).

Tukihoito on varsojen positiivisen lopputuleman kannalta tärkein hoito (Lyle-Dugas ym. 2017). Ennaltaehkäiseviä toimenpiteitä ovat emän plasentiitin eli istukkatulehduksen ehkäisy ja hoito, tulehdusvälittäjäaineiden määrän pienentäminen emän sairastuessa sekä varsomisen valvonta ja synnytyksen avustaminen tarvittaessa. Varsan syntyessä sairauden ennaltaehkäiseviä toimenpiteitä ovat varsan ongelmien pikainen huomaaminen sekä oikean hoidon antaminen tarpeen vaatiessa, kuten hengitysteiden toiminnan tukeminen ja elvytys (katsauksessa Gold 2015).

## 10 POHDINTA

Hevosilla ja ihmisillä on suuri ero prosentuaalisesti siinä, kuinka moni sairastuu hypoksiseen iskeemiseen enkefalopatiaan (ihmisillä 2-3 noin 1000 ihmisestä, kun hevosella 1-2 noin 100 hevosesta). Eroa selittävät todennäköisesti ihmisillä

synnytysten tarkempi valvonta, niihin herkempi puuttuminen ongelmatilanteissa sekä osaamisen taso. Ihmisillä on usein parempi mahdollisuus päästä sektioleikkaukseen tarpeen vaatiessa, mikä hevosilla useimmissa paikoissa puuttuu.

Diagnostinen kuvantaminen magneettikuvantamisen muodossa tai vielä kehittyneemmillä tavoilla on varsoille toistaiseksi harvinaista. Välineistöä ei ole monessa paikka, sen käyttö on kallista, sairaan varsan anestesia kuvantamista varten riskialtista ja kuvien tulkitsemisen osaaminen vähäistä. Kuvantamisesta saatava hyöty ei vaikuta kannattavalta tällä hetkellä suhteessa sen haittapuoliin, muutoin kuin yksittäisissä tapauksissa röntgen- tai ultraäänikuvantamisella. Ihmisiin nähden erona on myös potilaan ennusteen tärkeys. Jos varsa selviää HIE:sta, sen tulevaisuus ei vaikuttaisi eroavan terveen hevosen elämästä. Ihmisillä HIE:n seurauksena on usein cp-vamma. Näin ollen ihmisen aivojen vaurion vakavuuden kartoittaminen on tärkeää hänen tulevaisuuttansa arvioitaessa.

Hoidoista puhuttaessa on ollut maininta siitä, ettei hoitoja ja näiden tehoa HIE-varsoilla ole juurikaan tutkittu. Tukihoito kuten verenpaineen ja verensokerin ylläpito kuitenkin tuntuvat jo pohdittuna ilman enempiä tutkimuksiakin varsaa hyödyttäviltä. Olisi mielenkiintoista saada lisää tutkimustietoa antioksidanttisten, anti-inflammatoristen, antiapoptoottisten sekä antiapoptoottisten aineiden hyödyllisyydestä. Koska hoitoja tutkitaan ihmisillä, on mahdollista, että niitä tullaan käyttämään tulevaisuudessa enemmän myös varsojen HIE:n hoidossa.

Vauvoilla yleisesti käytetty hypotermia-hoito eli ydinlämmön laskeminen ei ole käytössä varsoilla. Toistaiseksi on todettu, että hypotermiasta kärsivillä varsoilla on huonompi ennuste ja sen haittavaikutukset ylittävät hyödyt. Terapeuttisen hypotermian aiheuttamista varsoilla ei ole kuitenkaan tutkittu, joten tämän toimivuudesta ei ole tietoa. Varsojen suuri koko, liikkuvuus ja tarvittava henkilökunta ja sen koulutustaso, sekä raha tulevat todennäköisesti kuitenkin pitämään hoidon toistaiseksi ihmisiin keskittyneenä.

Aiemmin mainitussa tutkimuksessa Madigan squeeze-tekniikalla hoidettaessa molemmilla tutkimuksessa olevalla ryhmällä näytti ennuste olevan sama, mutta puristustekniikalla hoidettujen varsojen toipumisnopeus oli nopeampi. Tästä olisi

mielenkiintoista saada lisätutkimuksia. Hoitoa ei kuitenkaan tiettävästi käytetä vielä kovin yleisesti. Syynä saattaa olla epäily hoidon tehosta tai eläinlääkärien suurentunut kynnys antaa hoitoa, jota he eivät ole harjoitelleet. Madigan squeeze-tekniikalla voitaisiin myös osin korvata rauhoitusaineiden käyttö varsojen lyhyissä toimenpiteissä.

Koska HIE-varsojen ennuste on hyvä ja paranee, mitä aikaisemmin oireet havaitaan ja niihin puututaan, toivoisin tietoisuuden sairaudesta lisääntyvän.

# 11 LÄHTEET

## 11.1 ARTIKKELIT

Aleman M, Weich KM, Madigan JE. Survey of Veterinarians using a Novel Physical Compression Squeeze Procedure in the Management of Neonatal Maladjustment Syndrome in Foals. *Animals (Basel)*. 2017 Sep 5;7(9)

Arvin KL, Han BH, Du Y, Lin SZ, Paul SM, Holtzman DM. Minocycline Markedly Protects the Neonatal Brain against hypoxic-Ischemic Injury. *Ann Neurol*. 2002 Jul; 52(1):54-61.

Bardutzky J, Meng X, Bouley J, Duong TQ, Ratan R, Fisher M. Effects of intravenous dimethyl sulfoxide on ischemia evolution in a rat permanent occlusion model. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2005 Aug;25(8):968-77.

Brewer BD, Koterba AM. Development of a scoring system for the early diagnosis of equine neonatal sepsis. *Equine Vet J*. 1988 Jan; 20(1):18-22.

Camp PE, James HE, Werner R. Acute dimethyl sulfoxide therapy in experimental brain edema: Part I. Effects on intracranial pressure, blood pressure, central venous pressure, and brain water and electrolyte content. *Neurosurgery*. 1981 Jul;9(1):28-33.

Carvalho FM, Pereira SR, Pires RG, Ferraz VP, Romano-Silva MA, Oliveira-Silva IF, Ribeiro AM. Thiamine deficiency decreases glutamate uptake in the prefrontal cortex and impairs spatial memory performance in a water maze test. *Pharmacol Biochem Behav*. 2006 Apr;83(4):481-9.

Dickey EJ, Long SN, Hunt RW. Hypoxic Ischemic Encephalopathy-What can we learn from humans? *J Vet Intern Med*. 2011 Nov-Dec;25(6):1231-40.

Filippi L, Fiorini P, Catarzi S, Berti E, Padrini L, Landucci E, Doncelli G, Bartalena L, Fiorenttini E, Boldrini A, Giampietri M, Scaramuzzo RT, la Marca G, Della Bona ML, Fiori S, Tinelli F, Bancale A, Guzzeta A, Cioni G, Pisano T, Falchi M, Guerrini R. Safety and efficacy of topiramate in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia (NeoNATI): a feasibility study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018 Apr; 31(8):973-980.

Galvin N, Collins D. Perinatal asphyxia syndrome in the foal: review and a case report. *Ir Vet J*. 2004; 57(12): 707-714.

Giguère S, Slade JK, Sanchez LC. Retrospective comparison of caffeine and doxapram for the treatment of hypercapnia in foals with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Vet Intern Med*. 2008 Mar-Apr; 22(2):401-5.

Gold JR. Perinatal asphyxia syndrome. *Equine Veterinary Education*. 2015 Dec. KORJAA

Griffin CE 3rd, Kaye AM, Bueno FR, Kaye AD. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system –mediated effects. *Ochsner J*. 2013 Summer; 13(2):214-23.

Guerrini R, Parmeggiani L. Topiramate and its clinical applications in epilepsy. *Expert Opin Pharmacother*. 2006 Apr;7(6):811-23.

Hendaus MA, Jomha FA, Alhammadi AH. Melatonin in the management of perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy: light at the end of the tunnel? *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016 Sep 27; 12:2473-2479. eCollection 2016.

Howard A, Godwin J. Flumazenil in benzodiazepine overdose. *CMAJ*. 2016 Dec 6; 188(17-18): E537.

Jahnke G, Marr M, Myers C, Wilson R, Travlos G, Price C. Maternal and developmental toxicity evaluation of melatonin administered orally to pregnant Sprague-Dawley rats. *Toxicol Sci*. 1999 Aug; 50(2):271-9

Kumral A, Uysal N, Tugyan K, Sonmez A, Yilmaz O, Gokmen N, Kiray M, Genc S, Duman N, Koroglu TF, Ozkan H, Genc K. Erythropoietin improves long-term spatial memory deficits and brain injury following neonatal hypoxia–ischemia in rats. *Behav Brain Res*. 2004 Aug 12;153(1):77-86.

Lee JK, Massaro AN, Northington FJ. The search continues:neuroprotection for all neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Thorac Dis*. 2017 Oct;9(10):3553-3536.

Lewis CB, Adams N. Phenobarbital. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532277/>, haettu 14.4.2019, päivitetty October 27, 2018.

- Lewis S. Gastric ulceration in an equine neonate. *Can Vet J.* 2003 May; 44(5): 420–421.
- Lunn DP, Davis-Poynter N, Flaminio MJ, Horohov DW, Osterrieder K, Pusterla N, Townsend HG. Equine Herpesvirus-1 Consensus Statement. *J Vet Intern Med.* 2009 May-Jun;23(3):450-61.
- Lyle-Dugas J, Giguère S, Mallicote MF, Mackay RJ, Sanchez LC. Factors associated with outcome in 94 hospitalised foals diagnosed with neonatal encephalopathy. *Equine Vet J.* 2017 Mar; 49(2): 207-210.
- Marro PJ, Mishra OP, Delivoria-Papadopoulos M. Effect of allopurinol on brain adenosine levels during hypoxia in newborn piglets. *Brain Res.* 2006 Feb 16;1073-1074:444-50.
- Mujscje DJ, Towfighi J, Stern D, Vannucci RC. Mannitol Therapy in Perinatal Hypoxic-Ischemic Brain Damage in Rats. *Stroke.* 1990 Aug;21(8):1210-4.
- Mustikka M, Kuosmanen A, Karikoski N. Treatment and prognosis of neonatal foals in Helsinki University Equine Teaching Hospital in 2010- 2013. *Suom Eläinlääkäri* 2016;11(4):173-179.
- Palmer C, Roberts RL, Bero C. Deferoxamine Posttreatment Reduces ischemic Brain Injury in Neonatal Rats. *Stroke* 1994 May; 25(5):1039-45.
- Palmer C, Towfighi J, Roberts RL, Heitjan DF. Allopurinol Administered after Inducing Hypoxia- Ischemia Reduces Brain Injury in 7-Day-Old Rats. *Pediatr Res.* 1993 Apr;33(4 Pt 1):405-11.
- Paradis M. Feeding the Orphan Foal. *AAEP PROCEEDINGS.* 2012, vol. 58.
- Patel JR, Heldens J. Equine herpesviruses 1 (EHV-1) and 4 (EHV-4) - epidemiology, disease and immunoprophylaxis: a brief review. *Vet J.* 2005 Jul;170(1):14-23
- Randjelovic P, Veljkovic S, Stojiljkovic N, Sokolovic D, Ilic I. Gentamicin nephrotoxicity in animals: Current knowledge and future perspectives. *EXCLI J.* 2017 Mar 24; 16:388-399.

Ringger NC, Giguère S, Morresey PR, Yang C, Shaw G. Biomarkers of Brain Injury in Foals with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *J Vet Intern Med.* 2011 Jan-Feb; 25(1):132-7.

Robertson NJ, Faulkner S, Fleiss B, Bainbridge A, Andorka C, Price D, Powell E, Lecky-Thompson L, Thei L, Chandrasekaran M, Hristova M, Cady EB, Gressens P, Golay X, Raivich G. Melatonin augments hypothermic neuroprotection in a perinatal asphyxia model. *Brain.* 2013 Jan; 136(Pt 1):90-105.

Sanchez LC. Equine Neonatal Sepsis. *Vet Clin North Am Equine Pract.* 2005 Aug; 21(2):273-93.

Schoster A. Complications of intravenous catheterization in horses. *Schweiz Arch Tierheilkd.* 2017 Sep; 159(9):477- 485.

Shawkat H, Westwood M-M, Mortimer A. Mannitol: a review of its clinical uses. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain, Volume 12, Issue 2, 1 April 2012, Pages 82–85.*

Tennent-Brown BS, Morrice AV, Reed S. The Equine Neonatal Central Nervous System: Development and Diseases. *Vet Clin North Am Equine Pract.* 2015 Dec;31(3):587-600.

Torbenson VE, Tolcher MC, Nesbitt KM, Colby CE, El-Nashar SA, Gostout BS, Weaver AL, Mc Gree ME, Famuyide AO. Intrapartum factors associated with neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: a case-controlled study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017 Dec 11;17(1):415.

Türkyilmaz C, Türkyilmaz Z, Atalay Y, Söylemezoglu F, Celasun B. Magnesium pre-treatment reduces neuronal apoptosis in newborn rats in hypoxia–ischemia. *Brain Res.* 2002 Nov 15;955(1-2):133-7.

van den Tweel ER, van Bel F, Kavelaars A, Peeters-Scholte CM, Haumann J, Nijboer CH, Heijnen CJ, Groenendaal F. Long-Term Neuroprotection with 2-Iminobiotin, An Inhibitor of Neuronal and Inducible Nitric Oxide Synthase, after Cerebral Hypoxia-Ischemia in Neonatal Rats. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2005 Jan; 25(1):67-74.



Welin AK, Svedin P, Lapatto R, Sultan B, Hagberg H, Gressens P, Kjellmer I, Mallard C. Melatonin Reduces Inflammation and Cell Death in White Matter in the Mid-Gestation Fetal Sheep Following Umbilical Cord Occlusion. *Pediatr Res*. 2007 Feb; 61(2):153-8.

Wong DM, Jeffery N, Hepworth-Warren KL, Wiechert SA, Miles K. Magnetic resonance imaging of presumptive neonatal encephalopathy in a foal. *Equine Veterinary Education*. 2016 May 6;29(6)

Wong DM, Ruby RE, Dembek KA, Barr BS, Reuss SM, Magdesian KG, Olsen E, Burns T, Slovis NM, Wilkins PA. Evaluation of updated sepsis scoring systems and systemic inflammatory response syndrome criteria and their association with sepsis in equine neonates. *J Vet Intern Med*. 2018 May; 32(3):1185-1193.

Wu Q, Chen W, Sinha B, Tu Y, Manning S, Thomas N, Zhou S, Jiang H, Ma H, Kroessler DA, Yao J, Li Z, Inder TE, Wang X. Neuroprotective agents for neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *Drug Discov Today*. 2015 Nov; 20(11):1372-81.

Wu YW, Bauer LA, Ballard RA, Ferriero DM, Glidden DV, Mayock DE, Chang T, Durand DJ, Song D, Bonifacio SL, Gonzalez FF, Glass HC, Juul SE. Erythropoietin for Neuroprotection in Neonatal Encephalopathy: Safety and Pharmacokinetics. *Pediatrics*. 2012 Oct;130(4):683-91.

Zitta K, Peeters-Scholte C, Sommer L, Gruenewald M, Hummitzsch L, Parczany K, Steinfath M, Albrecht M. 2-Iminobiotin Superimposed on Hypothermia Protects Human Neuronal Cells from Hypoxia-Induced Cell Damage: An in Vitro Study. *Front Pharmacol*. 2018 Jan 11;8:971.

## 11.2 KIRJAT

Bernard WV, Barr BS. *Equine Pediatric Medicine*. 1 p. CRC Press. 2011.

Brinsko SP, Blanchard TL, Dickson DV, Schumacher J, *Manual of Equine Reproduction*. 3 p. Mosby Elsevier. 2011.

Reed SM, Bayly WM, Sellon DC. *Equine internal medicine*. 4 p. Elsevier. 2017.

### 11.3 MUUT SÄHKÖISET JULKAISUT

Ruokavirasto. Mikrobilääkkeiden käyttösuositukset eläinten tärkeimpiin tulehdus- ja tartuntatauteihin (Eviran opas 2016). [https://www.ruokavirasto.fi/globalassets/tietoa-meista/asiointi/oppaat-ja-lomakkeet/viljelijat/elainten-pito/elainten-laakitseminen/mikrobilääkkeiden\\_kayttosuositukset\\_fi\\_2.pdf](https://www.ruokavirasto.fi/globalassets/tietoa-meista/asiointi/oppaat-ja-lomakkeet/viljelijat/elainten-pito/elainten-laakitseminen/mikrobilääkkeiden_kayttosuositukset_fi_2.pdf) , haettu 13.4.2019

Kuva 2. <https://equimanagement.com/news/madigan-foal-squeeze-procedure-neonatal-maladjustment-syndrome-27269> , haettu 14.4.2019